



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

TÍTULO:
**"ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE TRATADOS CON NATALIZUMAB EN UN
CENTRO DE 3ER NIVEL"**

TESIS
PARA OBTENER TÍTULO EN NEUROLOGIA CLINICA

PRESENTA:
DR. LUIS ARNOLDO VAZQUEZ GARCIA

ASESORES DE TESIS:
DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN
DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO MARZO 2023





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.

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

DRA LETICIA HERNANDEZ JUAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

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

DR LUIS ARNOLDO VAZQUEZ GARCIA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLINICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”

No.protocolo 2023-3501-015

ÍNDICE

PORTADA	1
IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES	2
RESUMEN / ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	36
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	44

ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

CMN: Centro Médico Nacional

EM: Esclerosis múltiple

EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente

EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva

FDA: Food and Drug Administration

TME: Tratamiento Modificador de la Enfermedad

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad

LCR: Líquido cefalorraquídeo

BOC: Bandas oligoclonales

TAR: Tasa anualizada de recaída

LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

VJC: Virus John Cunningham

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

AR: Artritis Reumatoide

RMN: Resonancia Magnética

SCA: Síndrome Clínicamente Aislado

PIR: Progresión Independiente de Recaídas

NAIVE: nunca se ha sometido a un tratamiento para una enfermedad en particular

NEDA-3: No Evidencia de Actividad de Enfermedad (Radiológica, Clínica, Recaídas).

RESUMEN.

Título: “ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE TRATADOS CON NATALIZUMAB EN UN CENTRO DE 3ER NIVEL”.

Material y métodos. En 41 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con NAT, con seguimiento por el servicio de neurología del CMN La Raza de 2015 a enero 2013.

Resultados. Mayor prevalencia en mujeres 75.6% vs 24.4% hombres, relación de 3:1. Edad media fue de 34 años. Media de inicio de NAT a los 36 años. La presentación clínica más frecuente previa fue síndrome piramidal en 63%. 39% tuvieron comorbilidades, obesidad (7%), epilepsia, migraña y diabetes (4.8%). La mayoría recibieron entre 25 a 48 infusiones (26.8%). Posterior al tratamiento se observó una reducción del EDSS de 1.8pts (56%) en mujeres y de 1.3pts (72.9%) en hombres. En RMN el 95% no tuvieron lesiones activas, 4.9% tuvieron lesiones activas posterior al tratamiento. 24.4% tuvieron anti-JC positivos y 65.9% negativos, 3 pacientes (7.3%) cambiaron de tratamiento por elevación de anti-JC, ningún paciente presentó LMP. La TAR 78% se mantuvieron sin recaídas, 21.9% tuvieron una o más recaídas. En NEDA-3 75.6% cumplieron criterios, 24.4% no los cumplieron. Un paciente (2.4%) presentó efectos adversos leucocitosis a expensas de neutrofilia, ninguno presentó eosinofilia sintomática. 95% recibieron algún tratamiento previo y 2 pacientes (4.8%) fueron NAIVE, el más usado fue InterferónB 1b 8millones (48.5%).

Conclusión. En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente el NAT reduce la TAR, las lesiones activas en RMN y el EDSS con una gran similitud comparada con la literatura internacional.

Palabras clave. Esclerosis múltiple, remitente-recurrente, terapias de alta eficacia, tasa a anualizada de recaídas, actividad de enfermedad, EDSS, NEDA-3, Natalizumab, anticuerpo monoclonal.

ABSTRACT.

Material and methods. In 41 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with NAT, with follow-up by the neurology service of the CMN La Raza from 2015 to January 2013.

Results. Higher prevalence in women 75.6% vs 24.4% men, ratio of 3:1. Median age was 34 years. Mean onset of NAT at 36 years. The most frequent previous clinical presentation was pyramidal syndrome in 63%. 39% had comorbidities, obesity (7%), epilepsy, migraine and diabetes (4.8%). Most received between 25 to 48 infusions (26.8%). After treatment, an EDSS reduction of 1.8pts (56%) was observed in women and 1.3pts 72.9% in men. In MRI, 95% had no active lesions, 4.9% had active lesions after treatment. 24.4% had positive anti-JC and 65.9% negative, 3 patients (7.3%) changed treatment due to elevated anti-JC, no patient presented PML. ART 78% were maintained without relapses, 21.9% had one or more relapses. In NEDA-3, 75.6% met the criteria, 24.4% did not. One patient (2.4%) presented leukocytosis adverse effects at the expense of neutrophilia, none presented symptomatic eosinophilia. 95% received some previous treatment and 2 patients (4.8%) were NAIVE, the most used was Interferon B 1b 8million (48.5%).

Conclusion. In patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, NAT reduces TAR, active lesions in MRI, and EDSS with great similarity compared to international literature.

Keywords. Multiple sclerosis, relapsing-remitting, highly effective therapies, annualized relapse rate, disease activity, EDSS, NEDA-3, Natalizumab, monoclonal antibody.

INTRODUCCIÓN.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC). Es heterogénea, multifactorial, mediada por el sistema inmunitario y causada por complejas interacciones entre genes y el entorno ambiental. Se caracteriza por la acumulación de lesiones desmielinizantes que ocurren en la sustancia blanca, sustancia gris del cerebro y la médula espinal. Las manifestaciones clínicas y el curso de la EM son heterogéneos; en la mayoría de los pacientes, ocurren episodios reversibles de déficits neurológicos (recaídas) que suelen durar días o semanas en las fases iniciales de la enfermedad es decir, síndrome clínicamente aislado (SCA) y EM remitente-recurrente (EMRR) y con el tiempo, desarrollan déficits neurológicos permanentes y la progresión de la discapacidad clínica se vuelven prominentes conocido como EM secundaria progresiva (EMSP); una minoría de pacientes tiene un curso progresivo de la enfermedad desde el inicio, lo que se conoce como EM primaria progresiva (EMPP).(1)

La EM afecta típicamente a adultos jóvenes, con un inicio entre los 20 y los 40 años de edad y tiene una mayor prevalencia en mujeres. Por lo general, la EMRR comienza entre los 20 y los 35 años de edad, mientras que la EMPP generalmente comienza alrededor de los 40 años, aunque hasta 10% de los pacientes experimentan su evento desmielinizante inicial durante la niñez o la adolescencia. La esperanza de vida de los pacientes se reduce entre 7 y 14 años, pero esta disminución de la esperanza de vida es menos evidente en estimaciones recientes. Los síntomas de la EM son la principal causa directa de muerte en >50% de los pacientes con EM, aunque las infecciones y los suicidios aumentan sustancialmente en comparación con la población general. (2).

Normalmente, después de 10 a 20 años, se desarrolla un curso clínico progresivo en muchas de las personas afectadas, que conduce a problemas de movilidad y cognición; aproximadamente el 15% de los pacientes tienen un curso progresivo desde el inicio.(3) Las personas con un familiar de primer grado afectado tienen un riesgo de 2 a 4 % de esclerosis múltiple (en comparación con un riesgo de

aproximadamente 0,1 % en la población general), y la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30 a 50 %. Variantes génicas que elevan el riesgo de la enfermedad, de las cuales la más significativa sigue siendo el haplotipo HLA DRB1*1501. **(4)**

Se estima que el número de personas en el mundo con Esclerosis Múltiple ha incrementado a 2.8 millones en 2020, estimándose es más del 30% que en 2013. Se estima que alguien en el mundo es diagnosticado con Esclerosis Múltiple cada 5 minutos y las mujeres tienen el doble de probabilidades de vivir con EM que los hombres. La proporción de mujeres a hombres es tan alta como 4:1 en algunos países y en otros esta proporción se ha duplicado desde 2013. **(5)**

En México no existen suficientes estudios que hablen de la prevalencia, clasificación y comportamiento de los diferentes tratamientos a lo largo de la enfermedad en la población mexicana, sin embargo, en el estudio multicéntrico REMEMBer (“Registro Mexicano de Esclerosis Múltiple”) que se realizó en 8 centros de tercer nivel a lo largo de México en población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, que incluyó 1,185 pacientes publicado en 2020, mostraron una edad promedio de los pacientes estudiados de 40.65 ± 11.43 años. Las mujeres representaban más de la mitad de la cohorte (64.9% vs 35.1%), de toda la cohorte 43% de los pacientes con EM tienen relación con al menos una enfermedad autoinmune (EM: 24%, otra enfermedad autoinmune: 74%) o enfermedad tiroidea (28%). La edad promedio de inicio fue $31.23 \pm$ (rango: 16-68) años. El fenotipo de EM más prevalente fue el remitente-recurrente (87.76%). Primaria (1.18%) y secundaria (9.11%) progresiva, así como Síndrome Clínicamente Aislado (CIS, 1.43%). Se encontró que la prevalencia parece ser mayor en hombres que mujeres (tasa 2:1) comparado con otras series, con una predominancia de presentación clínica facial, auditiva y de trastornos del lenguaje, así como de afección del movimiento y ataxia. **(6)**

Es una enfermedad compleja en la que la interacción entre factores genéticos y ambientales provoca una cascada de eventos, incluida la activación del sistema inmunitario adaptativo e innato, la ruptura de la barrera hematoencefálica, la

desmielinización del sistema nervioso central, daño axonal y neuronal con grados variables de reparación. **(7)**.

La evidencia de la asociación de la infección por el virus de Epstein-Barr, la deficiencia de vitamina D, la obesidad y el tabaquismo con un mayor riesgo de EM se ha acumulado aún más y, en los casos de obesidad y deficiencia de vitamina D, la evidencia de la asociación causal se ha fortalecido. Se pensaba que la EM era una enfermedad mediada por linfocitos T. Los modelos animales de EM habían proporcionado amplia evidencia del papel de las células T en la patogénesis de la neuroinflamación. Sin embargo, como los ensayos clínicos en pacientes con EM demostraron una eficacia inequívoca de los anticuerpos que agotan los linfocitos B para disminuir la actividad de la enfermedad e incluso algunos efectos para desacelerar la acumulación de discapacidad en la enfermedad progresiva. **(8)**.

Aparte de la enfermedad progresiva, los determinantes de una peor discapacidad a largo plazo son el sexo masculino, la edad avanzada al inicio de la EM, el síndrome medular al inicio de la EM y la alta tasa de recaídas tempranas. **(9)** La clasificación actual del curso de la enfermedad en la EM consta de tres fases: la fase de alto riesgo de la EM, la fase de recaídas y remisiones y la fase progresiva. Aproximadamente el 80 % de los pacientes finalmente evolucionan a la fase progresiva de la enfermedad. Cada fase se define además como activa o inactiva **(10)**. La enfermedad activa se define como nuevas recaídas sintomáticas o actividad de resonancia magnética (lesiones hiperintensas en T1 que realzan con contraste, nuevas lesiones hiperintensas en T2 o lesiones hiperintensas en T2 que aumentan de tamaño). El empeoramiento de la discapacidad puede deberse a la acumulación escalonada del déficit neurológico de las recaídas parcialmente recuperadas, la acumulación insidiosa del déficit neurológico del curso progresivo de la enfermedad, una combinación de ambos u otros factores relacionados con la EM o no relacionados con la EM. **(11)**

El diagnóstico de EM remitente-recurrente requiere la presencia de múltiples eventos clínicamente distintos que afectan diferentes partes del SNC separados en el tiempo (definidos arbitrariamente como separados por al menos 1 mes). Esta regla diagnóstica operativa, fundamental para comprender el diagnóstico de la EM,

se denomina diseminación en el tiempo y el espacio, incluida en los criterios de McDonald 2017. **(12)**.

La fase progresiva de la EM se establece después del 1er. año de progresión clínica documentada. Durante esta fase, los pacientes pueden continuar teniendo la enfermedad activa con recaídas sintomáticas o actividad de resonancia magnética asintomática debido a la superposición temporal entre las fases recidivante y progresiva. Las terapias modificadoras de la enfermedad pueden mejorar el empeoramiento de la discapacidad al prevenir las recaídas sintomáticas y la actividad subclínica asintomática. **(13)**.

Las manifestaciones típicas de las recaídas incluyen neuritis óptica, síndromes de la médula espinal y síndromes del tronco encefálico. **(14)** La frecuencia de las recaídas de la EM disminuye tanto con la edad como con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Las pacientes femeninas, en promedio, experimentan más recaídas que los hombres. Con base en los brazos de placebo de los ensayos clínicos, un paciente típico con EM tiene de 0,27 a 1,66 recaídas por año (es decir, una recaída aproximadamente cada 7 meses a 4 años) **(15)**. Las recaídas de la EM son más frecuentes a principios de la primavera y menos frecuentes en el invierno de cada hemisferio y se correlacionan no solo con la variación estacional en los niveles de vitamina D y la exposición a la luz solar, sino también con la latitud.

No hay ningún biomarcador o algoritmo simple disponible para confirmar la recaída de la EM y, en última instancia, su diagnóstico se basa en el juicio clínico. **(16)**

Para la mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad, una combinación de recaídas súbitas y lesiones en la resonancia magnética es un factor de mal pronóstico y puede justificar un cambio a una terapia modificadora de la enfermedad más eficaz. Para algunas terapias modificadoras de la enfermedad (p. ej., interferones beta, natalizumab), las pruebas de laboratorio para anticuerpos antidrogas pueden informar esta decisión para el paciente y el médico. **(17)**

La hipótesis de iniciar terapias de alta eficacia tempranamente en el curso de la enfermedad es que dicho enfoque puede maximizar el potencial para prevenir la

progresión de discapacidad con el tiempo. La clasificación de las terapias modificadoras de la enfermedad se basa en resultados favorables que comparan el tratamiento contra placebo o contra los DMTs tradicionales (interferón β o acetato de glatiramer). La tasa anualizada de recaídas (ARR) y de progresión de enfermedad (medida por el EDSS) son desenlaces clínicos utilizados en investigación de la EM, pero la RMN y otros parámetros clínicos se están usando con más frecuencia para estudiar la eficacia a tratamientos. Un objetivo primario combinado utilizado en estudios es la “No Evidencia de Actividad de Enfermedad (NEDA)”, que se caracteriza por una ausencia de recaídas clínicas, no lesiones nuevas o incremento de las previas en RMN y ausencia de progresión de discapacidad. Muchos consideran terapias de alta eficacia que incluyen infusiones (Natalizumab, alemtuzumab, Rituximab, ocrelizumab, ofatumumab y mitoxantrona).**(18)**

Aunque los datos de eficacia de natalizumab parecen superiores a las terapias tradicionales, no significa que todos los pacientes sean candidatos o vayan a necesitar natalizumab hay que considerar los posibles riesgos asociados antes de iniciar o cambiar a estas terapias.

Algunas contraindicaciones para el uso de Natalizumab incluyen antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacciones a la infusión relacionadas con los anticuerpos neutralizantes de Natalizumab y por lo general, también se recomienda no usar natalizumab en pacientes con títulos séricos elevados de anticuerpos JCV (>0,90). Los principales efectos secundarios incluyen LMP, reacciones relacionadas con la infusión, insuficiencia hepática (hepatitis autoinmune), herpes zoster y otras infecciones. El control de los títulos de anticuerpos JCV en suero debe realizarse aproximadamente cada 3 a 6 meses, lo que depende en parte del estado serológico del paciente. Las infusiones de natalizumab deben retardarse por cualquier síntoma nuevo relacionado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva mientras se obtiene una resonancia magnética para el diagnóstico. **(19)**.

Natalizumab (Tysabri, NAT) es un anticuerpo IgG4 humanizado (Ab) que reconoce la cadena 4 (CD49d) del antígeno VLA (Very Late Antigen 4), un componente de la

integrina $\alpha 4\beta 1$ $\alpha 4\beta 7$ y de la integrina $\alpha 4\beta 7$. El papel de esta molécula de adhesión en la interacción de los leucocitos con el endotelio inflamado en el cerebro ha demostrado que la inyección de un anticuerpo monoclonal anti- $\alpha 4$ previene la EAE (encefalomielitis autoinmune experimental) en modelos animales **(20)**. El protocolo estandarizado consiste en una dosis de 300 mg cada 4 semanas, pero se han probado muchos esquemas que prolongan la dosificación a intervalos con una eficacia similar **(21, 22)**. Hace tiempo que se reconoce la importancia de las células B con la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, pero la evidencia reciente de la eficacia de las terapias que agotan estas células sin efectos significativos sobre las inmunoglobulinas cambia su función hacia su capacidad para presentar antígenos a las células T.**(23)** Los mecanismos, mediante la activación de linfocitos específicos de antígeno ya sea en la periferia o no, y la colonización secundaria del SNC necesitan interacciones celulares y migración que dependen de quimiocinas y moléculas de adhesión. La justificación para usar Abs anti- $\alpha 4$ en EAE fue su efecto de bloqueo sobre la adhesión de leucocitos que conduce a la inhibición de la migración inflamatoria al SNC **(24)**.

Al prevenir la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 1$ expresada en los linfocitos $\alpha 4\beta 7$ con su ligando VCAM1 en las células endoteliales, la NAT inhibe la migración a través de la barrera hematoencefálica hacia el parénquima del SNC. Hay dos formas de confirmar este efecto: el compartimiento sanguíneo, ya se ha observado un aumento de leucocitos mientras que en el LCR se podría evaluar una disminución de células infiltrantes. **(25)**. Los linfocitos que se infiltran en el SNC disminuyeron en los pacientes tratados con NAT en comparación con los pacientes no tratados o los niveles previos al tratamiento. **(26)**. Los monocitos aumentaron en relación con los linfocitos durante el tratamiento, lo que sugiere que su migración podría ser menos dependiente de VLA4 **(27)**. Como consecuencia de este bloqueo de extravasación, las células mononucleares se acumulan en la circulación. El resultado neto es una linfocitosis importante después de la primera inyección que pronto alcanzó una meseta estable. Las células más alteradas fueron los linfocitos B (más de 3 veces los valores pretratamiento), los linfocitos NK y T (2 y 1,8, respectivamente) sin modificación del cociente CD4+/CD8+. El número de células

disminuyó después de 8 semanas de interrupción del tratamiento y volvió a los niveles basales alrededor de 16 semanas después de esta interrupción. **(28)**.

Un efecto adverso reportado, es la presencia de eosinofilia marcada (definida como $>1.0G/l$) descrita en un 10-19% de pacientes tratados con NTZ. Un estudio retrospectivo realizado en Suiza que incluyó 115 pacientes caucásicos, tratados con NTZ, documentaron la presencia de eosinofilia, clasificándola como moderada ($>0.4G/l$) y marcada ($>1G/l$). **(29)**. Encontraron que la aparición de eosinofilia es significativamente menos frecuente en pacientes no tratados con EMRR comparado con los pacientes con EMRR tratados con NTZ, presentando eosinofilia moderada 37/115 pacientes (32%); eosinofilia marcada 7/115 pacientes (6%); $p < 0.001$. Encontraron un mayor porcentaje en mujeres, sin predominio de edad, el promedio de una primera eosinofilia en todos los 44 pacientes tratados con NTZ fue a los 49.5 meses, mientras que el promedio de eosinofilia máxima ocurrió a los 53 meses. **(30)** Los factores de riesgo y mecanismos exactos por los que desarrolla una marcada eosinofilia permanecen desconocidos, se discute en asociación con respuestas inmunes Th2. Esta manifestación fue asintomática en todos los pacientes al año del tratamiento con NTZ. **(31)**.

El estudio RESTORE diseñado para evaluar las consecuencias de la interrupción del tratamiento, los niveles circulantes de NAT después de la última inyección diferían de los de los pacientes aún tratados 8 semanas después de la interrupción del tratamiento, y los niveles de NAT tardan 16 semanas en volverse indetectables. La saturación de las células circulantes comenzó a disminuir (68 % frente al 87 % para los pacientes tratados), pero algunos anticuerpos siguen siendo detectables en las células entre 16 y 28 semanas después de la interrupción y la actividad de la enfermedad en la resonancia magnética recurrió a partir de las 12 semanas (n 3 en la semana 12), mientras que las recaídas clínicas se informaron tan pronto como 4 a 8 semanas (n 2 en las semanas 4 a 8) después de la última dosis de natalizumab. **(32)**.

Sin embargo, en otro estudio que analizó el cambio de administración habitual de natalizumab en su esquema de 300mg cada 4 semanas, a un esquema

personalizado extendido de 5 – 7 semanas, con un seguimiento durante un año y un año en la fase de extensión, siendo su objetivo primario la ocurrencia de lesiones captantes de gadolinio en RMN y su objetivo secundario fue la presencia de nuevas lesiones o agrandamiento de previas en secuencia T2 de RMN, recaídas y progresión de EDSS durante la fase de seguimiento y de extensión, incluyendo a 61 pacientes, y demostró que el intervalo personalizado extendido no induce recurrencias de actividad por EM, con un nivel de evidencia IV. **(33)**.

La enfermedad recurrió en una gran proporción de pacientes RESTORE que interrumpieron el tratamiento con natalizumab, y la recurrencia radiológica de la enfermedad fue más frecuente en pacientes con alta actividad de la enfermedad (basada en recaídas) antes del tratamiento con natalizumab que en pacientes con baja actividad de la enfermedad antes de comenzar con natalizumab. La ocurrencia de actividad en RMN fue tan temprana como 12 semanas, y la actividad clínica de la enfermedad fue tan temprano como 4-8 semanas, después de la última dosis de natalizumab. **(34)**

Un estudio que incluyó 942 pacientes, que se asignaron a recibir natalizumab (300mg) en infusión intravenosa versus placebo por más de dos años, su objetivo primario era medir la tasa de recaídas anuales a 1 año, y la tasa de progresión de discapacidad sostenida a 2 años medido por EDSS, demostró que Natalizumab redujo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en un 42% durante dos años. La probabilidad acumulada de progresión, sobre la base del análisis de Kaplan-Meier fue del 17 % en el grupo de natalizumab y del 29 % en el grupo de placebo. Natalizumab redujo la tasa de recaída clínica al año en un 68 % ($p < 0,001$) y condujo a una reducción del 83 % en la acumulación de lesiones hiperintensas nuevas o en aumento, según lo detectado por resonancia magnética nuclear (RMN) ponderada en T2, sobre dos años (número medio de lesiones, 1.9 con natalizumab y 11 con placebo; $p < 0,001$). Hubo un 92% menos de lesiones (detectadas por resonancia magnética realizada con gadolinio) en el grupo de natalizumab que en el grupo de placebo tanto al año como a los dos años ($p < 0,001$). **(35)**.

Otro estudio para evaluar la eficacia de Natalizumab contra otras terapias, como en el estudio REVEAL, un ensayo clínico de comparación activa de fase 4 que comprendió a 108 pacientes con EM recurrente, aleatorizados para recibir natalizumab o fingolimod en una proporción 1:1. El objetivo primario fue valorar la progresión de nuevas lesiones realizadas con gadolinio durante el tratamiento a agujeros negros persistentes en la resonancia magnética a las 52 semanas. Los análisis exploratorios no planificados de los resultados secundarios revelaron que el promedio de nuevas lesiones realizadas con gadolinio fue al menos un 70 % más bajo a las 12 y 24 semanas en pacientes tratados con natalizumab, mientras que otros resultados de IRM de lesiones T2 nuevas o agrandadas no fueron significativos entre los grupos. En cuanto a los resultados clínicos, la TAR fue un 90% menor en los pacientes tratados con natalizumab que con fingolimod y la probabilidad acumulada de recaída fue menor en el grupo tratado con natalizumab. **(36)**

Otro estudio que utilizó métodos de puntaje de propensión, en 732 pacientes sin tratamiento previo que recibieron natalizumab de primera línea o DMT inyectables (interferón beta (IFN- β) o acetato de glatiramer (GA)), natalizumab se asoció con una reducción relativa del 68% en ARR en comparación con IFN- β /GA. Así mismo natalizumab también ha sido favorecido como una opción en el escalamiento del tratamiento después de que los pacientes demuestren una respuesta inadecuada al tratamiento con medicamentos inyectables tradicionales **(37)**.

El anticuerpo monoclonal Natalizumab fue aprobado inicialmente por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) en 2004 para EMRR, según los resultados provisionales de dos ensayos de fase III, AFFIRM y SENTINEL **(38)**, fue lanzado al mercado en la Unión Europea en 2006 en asociación con un Plan de Gestión de Riesgos Global H[®]. En particular, con la ayuda de la FDA, el programa “TOUCH[®]” (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health Prescribing Program). **(39)**.

Los pacientes con EMRR altamente activa que recibieron natalizumab, a menudo muestran un retorno a los niveles previos al tratamiento en términos de actividad clínica y radiológica de la enfermedad, con un pico dentro de los 4 a 7 meses

posteriores a la suspensión del natalizumab(40) y en caso de presentar alguna contraindicación para continuar con el tratamiento sería importante evaluar la oportunidad de considerar fingolimod como una “terapia de escape” de natalizumab en pacientes JCV positivos. En caso de considerar si continuar o no con natalizumab después de las primeras 24 administraciones en relación con los factores de riesgo conocidos y las características de la EM antes de comenzar con natalizumab. Gracias a las opciones de tratamiento más recientes y futuras (alemtuzumab, ocrelizumab, daclizumab y cladribine), un cambio vertical debería reducir tanto el riesgo de rebote como el de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por ello, es deseable planificar estudios a gran escala para evaluar el cambio de natalizumab a nuevas opciones terapéuticas (41).

En cuanto a su evaluación a largo plazo dos grandes estudios abiertos posteriores a la comercialización, los estudios **STRATA** y **TOP**, el natalizumab sigue siendo muy eficaz con el tiempo.

En el estudio **STRATA**, incluyeron 1,094 pacientes, con edad promedio de 41.4 años, 69% fueron mujeres, y el promedio de tiempo de diagnóstico inicial fue de 8 años, EDSS promedio de 2.5, Tasa de recaídas promedio de 1, que recibieron natalizumab 300mg iv cada 4 semanas hasta 240 semanas (5años). Evaluaron eventos adversos serios, Estatus de Escala Expandida de Discapacidad (EDSS), y la Tasa Anualizada de Recaídas (TAR), y reportaron LPM. Se confirmaron 14 casos de LMP durante el estudio (1.2%); los 14 tenían anticuerpos anti-JCV positivos en todos los puntos disponibles en al menos 6 meses antes del diagnóstico de PM; 5 de los 14 pacientes con LMP (36%) previamente había recibido terapia inmunosupresora. Los pacientes con LMP recibieron entre 33 y 91 infusiones de natalizumab desde su reintroducción a STRATA antes del diagnóstico de LMP; el tiempo de exposición variaba en rango de 34 a 111 infusiones, lo que demuestra que la mayoría de los pacientes ya tenía dos factores de riesgo identificados para desarrollar LMP. En cuanto el EDSS, el puntaje promedio basal en STRATA fue mayor ($p=0.027$) en pacientes aleatorizados a placebo vs natalizumab en los estudios de contribución (3.13 vs 2.90). Durante las 240 semanas, el promedio de EDSS se mantuvo estable en ambos grupos, la

diferencia entre placebo y natalizumab (3.15 vs 2.79) a la semana 240 siguió siendo significativa ($p=0.024$). La TAR permaneció baja a 0.17 e incluso más baja más allá de la semana 48. Pacientes originalmente aleatorizados a natalizumab tuvieron una tasa menor anual vs los asignados a placebo (0.15 vs 0.22). Se observó una diferencia estadística entre los grupos durante el primero año ($p<0.01$) y durante todo el periodo en general ($p<0.01$) pero no durante otros años individuales. Con lo que se demostró que los datos de seguridad en STRATA son consistentes con el perfil de seguridad conocido de natalizumab. **(42)**

El estudio **TOP**, que ha sido el más largo en evaluación del natalizumab, inició de 2007 al 2017, su objetivo primario fue evaluar su seguridad a largo plazo (la incidencia y patrón de efectos adversos mayores EAM) dentro de los que destacaban infecciones oportunistas, malignidad y LMP, y en sus objetivos secundarios la actividad de la EM medida por recaídas y cambios en discapacidad. Incluyó 6148 pacientes de 17 países, en 4339 se midió su estatus de anticuerpos anti-JCV (70.6%), de éstos 2102 (34.3%) positivos y 2230 (36.3%) fueron negativos. De los 2230 pacientes negativos al momento de la inclusión al estudio, 565 (25.3%) tuvieron un cambio de estatus serológico a positivo durante el tratamiento. En cuanto a la seguridad, de los 6148 pacientes, 829 presentaron >1 efecto adverso mayor (EAM) (13.5%), y 290 pacientes (4.7%) experimentaron >1 EAM considerado en relación al tratamiento con natalizumab; los efectos adversos más comunes fueron infecciones e infestaciones, con incidencia de 4.1%, LMP, neumonía, infecciones de tracto urinario, y herpes zóster, la media de inicio de estas infecciones oportunistas a los 14 meses del inicio de natalizumab, con un rango de 3 meses a 5 años. 66 pacientes presentaron malignidad (1.1%) con 39 tipos. La media de inicio fue a los 65 meses, con un rango de 2 meses a 8 años; el Ca de mama fue el tipo más común y se presentaron 12 eventos hepáticos (0.2% pacientes), con una media de inicio de 7.6 meses, con un rango de 1 a 10 meses. En cuanto a la efectividad durante 10 años de seguimiento la TAR fue 0.15 (95% CI 0.14 a 0.15), a 92.5% con una reducción de una TAR de 1.99 (95% CI 1.97 a 2.02) en el año previo al inicio de natalizumab. La probabilidad acumulada de mantenerse libre de recaídas a 10 años fue de 45.8%. En la población general, la

TAR disminuyó de 1.99 al inicio a 0.24 al año de tratamiento con natalizumab, y la TAR se mantuvieron =0.20 de 2 a 10 años. En cuanto a la discapacidad a 10 años, la probabilidad acumulada de empeoramiento de la discapacidad confirmada a las 24 semanas fue del 27.8%; a los 10 años, la probabilidad acumulada de mejora de la discapacidad confirmada a las 24 semanas fue del 33.1%. **(43)**

En un estudio de cohorte retrospectivo que analizó a una población de 6149 pacientes a quienes se les administró un tratamiento de alta eficacia (Rituximab, Ocrelizumab, Mitoxantrona, Alemtuzumab y Natalizumab) comparando el inicio de esta terapia de forma temprana (en los primeros 2 años del inicio de enfermedad) intermedia (2 a 4 años de inicio de enfermedad) y de inicio tardío (de 4 a 6 años del inicio de enfermedad) evaluados por EDSS y progresión de discapacidad con un seguimiento por 6 a 10 años, encontró que el inicio de terapia de alta eficacia en los primeros 2 años de la enfermedad se asociaba con menos discapacidad después de 6-10 años que cuando inician de manera intermedia o tardía, con lo que proponen que en lugar de iniciar una terapia de escalamiento con terapias de eficacia Intermedia (Acetato de glatiramer o Interferones) es recomendable iniciar con terapias de alta eficacia en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente activa. **(44)**.

Por lo que es importante poder determinar el impacto del tratamiento con base en escala de EDSS (Escala Expandida del Estado de Discapacidad), número de lesiones en RMN, progresión de enfermedad, TAR (tasa anualizada de recaídas), NEDA-3 (No Evidencia de Actividad de Enfermedad) y la presencia de LMP (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva) en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente-recurrente tratados con Natalizumab. Por lo que objetivo de este estudio el cual fue analizar la eficacia medida en tasa anualizada de recaídas, progresión de enfermedad, actividad de enfermedad en resonancia magnética antes y después del tratamiento con natalizumab en un centro de 3er nivel en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de estudio.

Retrospectivo, observacional, de cohorte. Se evaluaron los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple remitente recurrente de la clínica de Esclerosis múltiple, que cuenta con 1845 pacientes, del año 2015 a enero del 2023 en un 3er nivel de los cuales se tomaron 41 pacientes en quienes se administró Natalizumab 300mg por vía intravenosa cada 4 semanas que cumplieron con los criterios de inclusión, hombres o mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de EMRR que recibieron natalizumab, por al menos 6 meses y que hayan recibido seguimiento; que contaran con expediente clínico electrónico de donde se obtuvieron las variables demográficas y clínicas como año de inicio de enfermedad, manifestaciones clínicas previas al tratamiento así como medición de EDSS previo y posterior a natalizumab; también se obtuvieron la determinación de anticuerpos anti-JC durante el tratamiento, y que contaron con RMN de cráneo previo y posterior al inicio de tratamiento. Los criterios de exclusión fueron pacientes con expediente clínico incompleto, pacientes embarazadas, o que hayan dejado de recibir natalizumab o cambio de terapia por razones ajenas a algún efecto adverso, pacientes con contraindicación a natalizumab o que hayan fallecido por alguna causa relacionada o no a la esclerosis múltiple.

Se incluyeron variables como género, edad actual, año de diagnóstico de Esclerosis Múltiple, edad de inicio de tratamiento con Natalizumab, tasa anualizada de recaídas previa y posterior al inicio de tratamiento, medición de EDSS al inicio de del tratamiento y posterior al mismo, medición de niveles de Jc durante la administración del tratamiento, tratamientos previos al inicio de Natalizumab, medición de eosinófilos mediante biometría hemática completa, si presentaron eosinofilia sintomática, si cumplieron con criterios para NEDA-3 (no evidencia de actividad de enfermedad manifestada por recaídas clínicas, progresión en EDSS, o lesiones captantes de gadolinio en RMN de cráneo y/o médula) al primer año de tratamiento, diagnóstico de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, efectos adversos presentados, y en caso de suspensión o cambio de tratamiento cuales fueron las causas, en esta serie de casos de

pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente a los que se administró Natalizumab

Descripción del estudio

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de neurología se identificaron los pacientes con esclerosis remitente-recurrente a los que se les administró Natalizumab en el periodo de 2015 a enero de 2023, mediante muestreo no probabilístico y por conveniencia, que cumplieron con los criterios de inclusión y se revisó cada expediente clínico electrónico para la base de datos.

Se estableció la tasa de progresión de discapacidad medida por EDSS, la tasa anualizada de recaídas, el número de lesiones activas por RMN, medición de anticuerpos anti-JC, la presencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva secundario a infección por Virus de JC, los efectos adversos presentados, incluyendo eosinofilia sintomática, previo y posterior al inicio de Natalizumab en un periodo comprendido del año 2015 a enero de 2023, en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

En la hoja de recolección de datos se obtuvo la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas previas al inicio de tratamiento, parámetros de laboratorio (Anticuerpos anti-JC, eosinofilia) e imagen por Resonancia Magnética de Cráneo (lesiones activas previas y posterior al inicio de Natalizumab).

Se realizó una recopilación en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) para posteriormente realizar un análisis estadístico y finalmente presentar resultados con respecto a la evolución clínica de los pacientes, previa y post infusión de Natalizumab, así como los efectos secundarios más comúnmente observados.

Análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias y porcentajes, Se efectuó la prueba de Shapiro Wilk para investigar la normalidad de los datos y de acuerdo con ello se emplearon medias y desviación estándar o mediana y

rango intercuartilo; se usó el programa Microsoft Excel 2016 para la captura de datos de cada paciente con el programa SPSS versión 22 se realizó el análisis estadístico de los resultados con estadística inferencial con prueba de chi cuadrada para variables categóricas y t de student pareada para comparación de EDSS inicial y final.

RESULTADOS.

De los 41 pacientes incluidos en esta serie de casos, fueron 10 masculinos (24.4%), 31 femeninos (75.5%), representados en la siguiente gráfica.

	Frecuencia	GENERO Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	10	24.4	24.4	24.4
Femenino	31	75.6	75.6	100
Total	41	100	100	

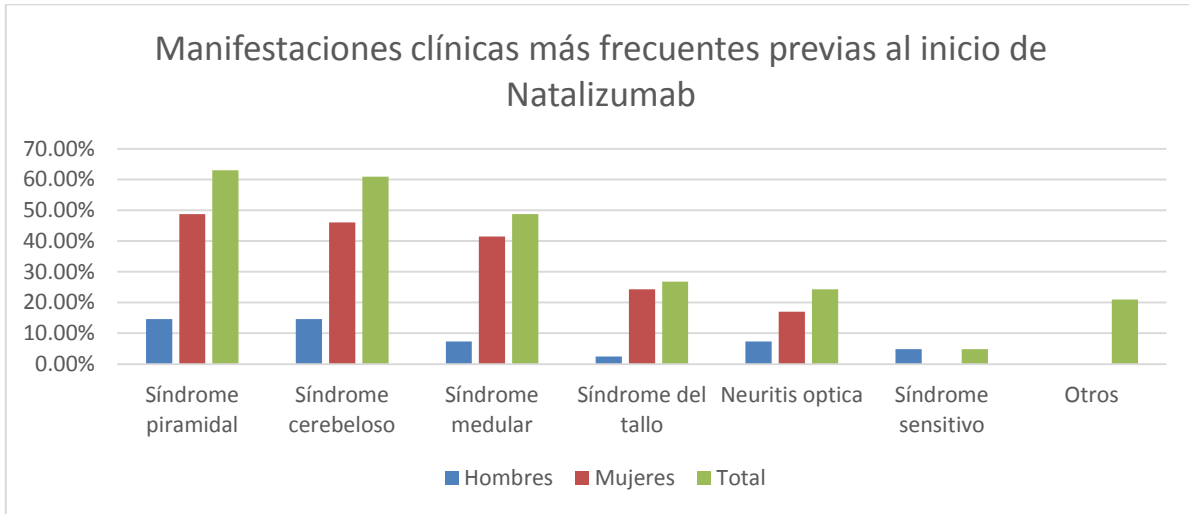
La edad promedio de los pacientes fue de 34 años, con un rango que va desde los 21 a los 58 años, la mayor prevalencia se presentó a los 30 años con 5 pacientes, 12.2% de la población, la edad mínima de 21 años en 2 pacientes, y la máxima de 58 años, 10 pacientes masculinos y 31 femeninos, con una relación mujer-hombre de 3:1.

En cuanto al diagnóstico de Esclerosis Múltiple el paciente con mayor tiempo de diagnóstico fue en 1997, y el más reciente en 2021, el año de mayor presentación fue en 2019 en el que se diagnosticaron 5 pacientes (12.2%) de la población.

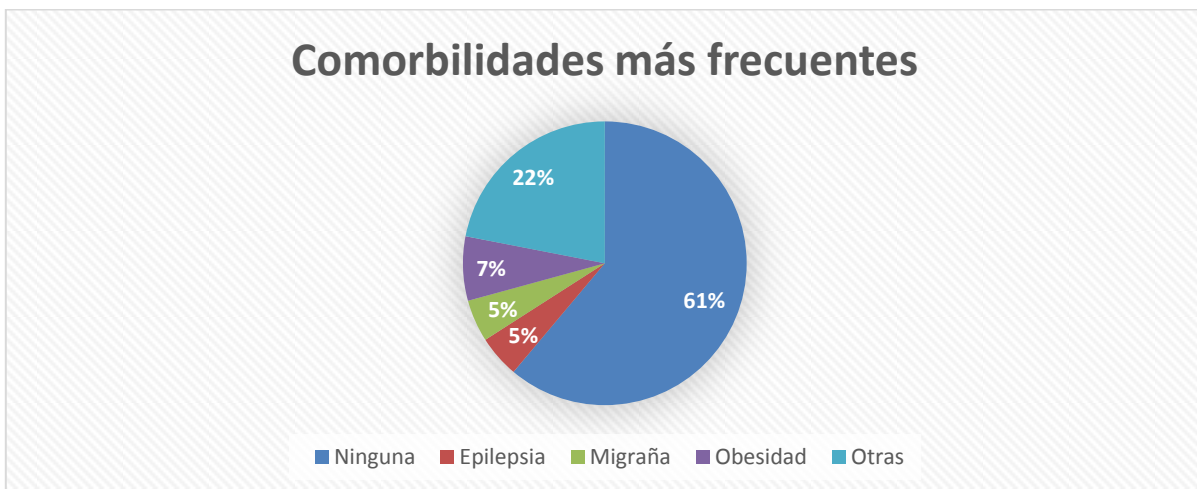
Las manifestaciones clínicas presentadas previas al inicio de Natalizumab se reportaron síndrome sensitivo, nistagmos, síndrome del tallo con diplopía, síndrome medular completo e incompleto, síndrome pancerebeloso, neuritis óptica, fatiga, síntomas cognitivos, Síndrome piramidal.

De estas manifestaciones el síndrome piramidal manifestado por monoparesia, hemiparesia o paraparesia se presentó en 26 pacientes (63%) siendo la manifestación más frecuente, la segunda más frecuente fue el síndrome cerebeloso de tipo hemisférico o pancerebeloso, que se presentó en 25 pacientes (60.9%), la tercera más frecuente fue el síndrome medular (mielitis transversa) de tipo completo o incompleto en 20 pacientes (48.7%), la cuarta más frecuente fue Síndrome del tallo con oftalmoparesia en 11 pacientes (26.8%), y la quinta más

frecuente fue neuritis óptica en 10 pacientes (24.3%), como se muestra en la siguiente gráfica.



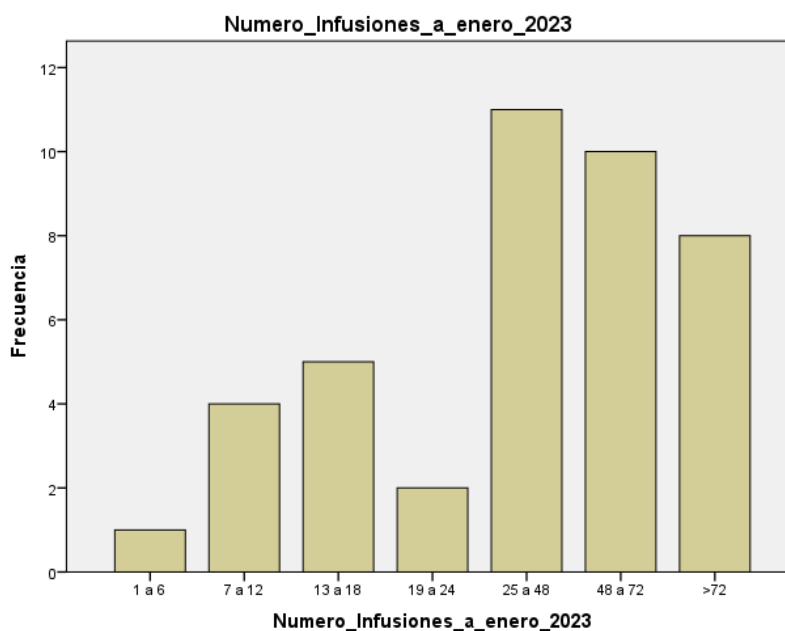
Respecto a la presencia de comorbilidades, 25 pacientes (61%) no tuvieron alguna comorbilidad, 12 pacientes (29.3%) tuvieron una comorbilidad, 3 pacientes (7.3%) tuvieron dos comorbilidades y sólo 1 paciente (2.4%) tuvo 3 comorbilidades. La más frecuente fue obesidad (7%), epilepsia (4.8%), migraña (4.8%) y diabetes mellitus (4.8%), y otras (21.9%) como carcinoma papilar de tiroides, prediabetes, miomatosis uterina, hipotiroidismo, trastorno ansioso/depresivo, y una paciente con fractura de fémur, como se observa en la siguiente figura.



El número de Infusiones a enero del 2023, el 26.8% de los pacientes recibieron de 25 a 48 infusiones, el 24.4% recibió de 48 a 72 infusiones y el 19.5% recibió >72 infusiones.

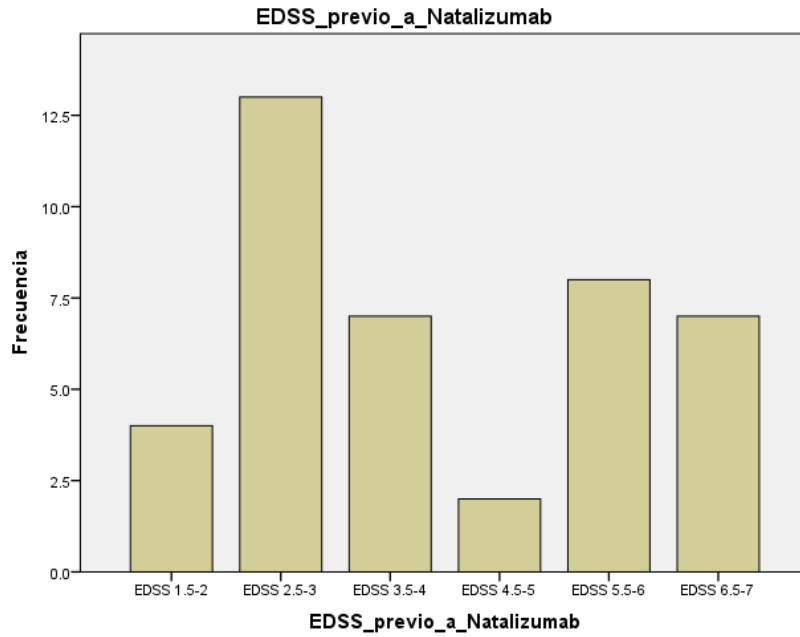
NÚMERO DE INFUSIONES A ENERO 2023

RANGO DE INFUSIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
1 – 6	1	2.4	2.4	2.4
7 – 12	4	9.8	9.8	12.2
13 – 18	5	12.2	12.2	24.4
19 – 24	2	4.9	4.9	29.3
25 – 48	11	26.8	26.8	56.1
48 – 72	10	24.4	24.4	80.5
>72	8	19.5	19.5	100
TOTAL	41	100	100	

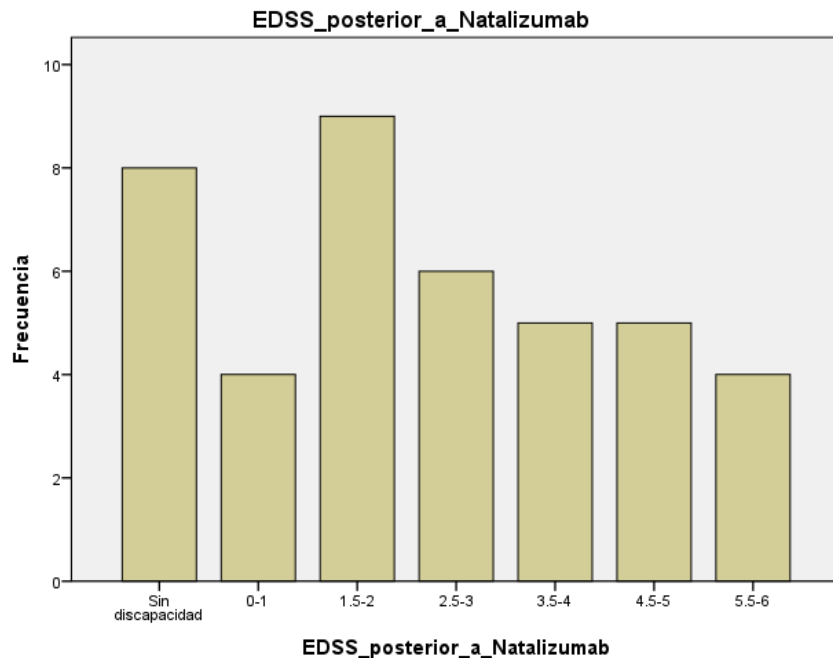


Se realizó el seguimiento por consulta externa, en un rango que va de los 8 meses a los 156 meses.

En la Escala de Estatus Expendido de Discapacidad (EDSS) previo al inicio de natalizumab, se encontró que la mayoría de los pacientes, el 31.7% estaban en un rango en la escala de 2.5 – 3 puntos, el 19.5% se encontraba en un rango de 5.5 – 6 puntos, el 17.1% de los pacientes se encontraba en 3.5 – 4 puntos y 6.5 – 7 puntos, y las frecuencias se representan en la siguiente tabla.



Posterior al inicio de Natalizumab, la mayoría de los pacientes, el 22% se encontraba en un rango de 1.5 – 2 puntos, el 19.5% en un rango sin discapacidad (0 pts), el 14.6% en un rango de 2.5 – 3 puntos, el 12.2% se encontraba entre 3.5 – 4 pts y de 4.5 – 5 pts, el 9.8% de los pacientes se encontraba entre 0 -1 pto, y 5.5 – 6 pts, y las frecuencias se representan en la siguiente tabla.



Se demostró una reducción del EDSS promedio inicial en mujeres de 4.1 puntos y en hombres de 4.8 puntos, comparado con el EDSS posterior al inicio de Natalizumab en mujeres de 2.3 puntos y en hombres de 3.5 puntos.

De acuerdo a las pruebas de normalidad por la prueba Shapiro-Wilk no tuvo una distribución normal por lo que tiene distribución libre.

En ambos casos EDSS Inicial y Final cumplen con el criterio de normalidad Entonces se aplica una prueba paramétrica la t de Student Prueba de medias para muestras relacionadas.

Prueba de muestras emparejadas

	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	Inferior	Superior	T	GI	Sig. (bilateral)
EDSS previo a natalizumab – EDSS posterior a Natalizumab	1.756	1.725	.269	1.212	2.301	6.518	40	.000

Estadísticas de muestras emparejadas

	Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EDSS previo a Natalizumab	4.12	30	1.568	.286
EDSS posterior a Natalizumab	2.25	30	1.893	.346

Correlaciones de muestras emparejadas

N	Correlación	Sig.
---	-------------	------

EDSS previo a natalizumab	30	.478	.008
EDSS posterior a natalizumab			

Prueba de muestras emparejadas

	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	Inferior	Superior	T	GI	Sig. (bilateral).
EDSS previo a Natalizumab	1.867	1.790	.327	1.198	2.535	5.570	29	.000
EDSS posterior a natalizumab								

Se demuestra que existe una diferencia significativa de EDSS inicial y final. Por lo cual se concluye que el tratamiento con natalizumab si tiene efectos significativos en los pacientes, baja el índice de EDSS de 4.27 (Discapacidad significativa) a 2.51 una (discapacidad mínima).

Lo que demuestra su eficacia en la reducción de progresión de discapacidad, recaídas y mejoría medida mediante la escala de EDSS en 56% (1.8 puntos) para mujeres y 72.9% (1.3 puntos) en hombres comparado con su medición previa al inicio del tratamiento.

Las lesiones activas previas al Natalizumab, se representan en la siguiente tabla.

LESIONES ACTIVAS PREVIAS A NATALIZUMAB

	Frecuencia	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
SIN LESIONES	12	29.3	29.3	29.3

ACTIVAS				
1 – 2 LESIONES	15	36.6	36.6	65.9
3 – 4 LESIONES	8	19.5	19.5	85.4
5 – 6 LESIONES	3	7.3	7.3	92.7
>8 LESIONES	3	7.3	7.3	100
TOTAL	41	100	100	

Se encontró que 12 pacientes (29.3%) no tuvieron lesiones activas y 29 pacientes (71%) tenían lesiones activas previas al inicio de tratamiento, sin embargo posterior al inicio de tratamiento se apreció una reducción significativa de estas lesiones activas, ya que 39 pacientes (95%) no tuvo lesiones activas, y sólo 2 pacientes (4.8%) tuvo lesiones activas posteriores al tratamiento, lo que demuestra una reducción del 66.2% en pacientes con lesiones activas, y un incremento del 65% en pacientes sin lesiones activas posteriores al tratamiento.

Se hace la prueba de normalidad para el número de lesiones activas antes y después en ambos se cumplen de acuerdo con la prueba Shapiro-Wilk.

Prueba T

Estadística de muestras emparejadas

	Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Lesiones activas previo a Natalizumab	3.17	41	5.979	.934
Lesiones activas post Natalizumab	.05	41	.218	.034

Correlación de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Lesiones activas previo a	41	.045	.780

Natalizumab y Lesiones activas post Natalizumab				
--	--	--	--	--

Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas

	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	Inferior	Superior	T	Gl	Sig. (bilateral).
Lesiones activas previas natalizumab y lesiones activas posterior natalizumab	3.122	5.992	.936	1.230	5.013	3.336	40	.002

Existe una diferencia significativa se concluye que el tratamiento con natalizumab si tiene efectos significativos en los pacientes, baja el número de lesiones activas de 3.17 a 0.05. (P<.002).

LESIONES ACTIVAS POST NATALIZUMAB

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
SIN LESIONES ACTIVAS	39	95.1	95.1	95.1
1 – 2 LESIONES	2	4.9	4.9	100
TOTAL	41	100	100	

Lo que demostró que el 95.1% de los pacientes posterior al inicio de Natalizumab, no tuvieron lesiones activas y sólo el 4.9% presentó de 1 a 2 lesiones activas posterior al inicio de tratamiento.

Mediante la prueba de wilcoxon se encontró que:

Estadísticos descriptivos					
	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
EDSS previo a natalizumab	41	4.27	1.718	2	7
EDSS posterior a Natalizumab	41	2.51	1.935	0	6

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
EDSS posterior a natalizumab	Rangos negativos	33 ^a	19.41	640.50
	Rangos positivos	3 ^b	8.50	25.50
EDSS previo a natalizumab	Empates	5 ^c		
	Total	41		

Grupo a (33) 80.4% de los pacientes tuvieron efectos positivos en el EDSS posterior al previo.

Grupo b (3) 7.3% de los pacientes tuvieron efectos negativos en el EDSS posterior es mayor al previo

Grupo c (5) 12.1% de los pacientes tuvieron efectos similares en el EDSS posterior es igual al previo.

Estadísticos de prueba

	EDSS posterior a Natalizumab
	EDSS previo a Natalizumab
Z	-4.849b
Sig. Asintomática (bilateral)	.000

Con un margen de error del 0.05 se afirma que los pacientes que siguieron el tratamiento con natalizumab mejoraron en la evaluación de la EDSS positivamente.

Durante el seguimiento de estos pacientes, se realizaron múltiples mediciones de anticuerpos contra el virus del JC, necesario para determinar el riesgo de presentar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, y que influye en la decisión de continuar, expandir el tiempo de dosis o cambiar a otra terapia para prevenir esta enfermedad oportunista. Las mediciones que se reportaron fueron con valores positivos, indeterminados y negativos, que se miden de 0-20 negativo, 20-40 indeterminados y >40 positivos, agrupados en estos grupos en la siguiente tabla.

MEDICION DE ANTICUERPOS JC				
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
ANTICUERPOS PARA VIRUS JC INDETERMINADOS	4	9.8	9.8	9.8
ANTICUERPOS PARA VIRUS JC POSITIVOS	10	24.4	24.4	34.1
ANTICUERPOS PARA VIRUS JC NEGATIVOS	27	65.9	65.9	100
TOTAL	41	100	100	

Se demostró que el 65% de los pacientes tuvo anticuerpos negativos, 24.4% tuvo anticuerpos positivos y el 9.8% anticuerpos indeterminados.

De estos pacientes 3 (7.3%) tuvieron que cambiar a otra terapia, 2 pacientes cambiaron a Fingolimod y 1 paciente a Cladrivina debido a la positividad de anticuerpos para prevenir el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

La Tasa Anual de Recaídas (TAR) previo al inicio de Natalizumab demostró la actividad clínica de la enfermedad durante un año, el cual es un indicador de efectividad para los tratamientos para la esclerosis múltiple de tipo remitente-recurrente. Previo al inicio de Natalizumab los pacientes tuvieron desde 0 recaídas hasta 4 en un año.

La mayoría de los pacientes tuvieron dos recaídas por año previo al inicio de Natalizumab.

Después del inicio de Natalizumab, la mayoría de los pacientes (78.0%) se mantuvo sin recaídas posterior al inicio del tratamiento, el 19.5% presentó una recaída y sólo el 2.4% presentó 2 recaídas al año después del tratamiento. Lo que demostró la eficacia del tratamiento para prevenir la actividad clínica manifestada por recaídas en un año. Cabe mencionar que 1 paciente (2.4%), presentó Progresión Independiente de Recaídas (PIR), por lo que tuvo que cambiar de terapia a Rituximab pero que cumplió los criterios de inclusión por lo que se incluyó en las estadísticas de esta serie de casos, ambas cumplen con el criterio de normalidad mediante la prueba Shapiro-Wilk.

Demostrando que existe una diferencia significativa después de la aplicación del medicamento con respecto a la tasa de recaídas antes y después. Por lo que se concluye que el tratamiento con natalizumab si tiene efectos significativos en la disminución de la tasa de recaídas de 2 en promedio a 0.24.

Teniendo en cuenta los valores de actividad clínica manifestada por recaídas, progresión clínica y actividad de enfermedad por resonancia magnética, se evaluó el objetivo de la terapia mediante la no evidencia de actividad de la enfermedad clínica, radiológica y por recaídas NEDA-3, que evalúa la efectividad de las terapias en la esclerosis múltiple, demostrado en la siguiente tabla.

CUMPLE CRITERIOS NEDA3

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
SI CUMPLE CRITERIOS NEDA	31	75.6	75.6	75.6
NO CUMPLE CRITERIOS NEDA	10	24.4	24.4	100
TOTAL	41	100	100	

Se demostró que el 75.6% de los pacientes cumplieron con NEDA-3, y el 24.4% no cumplió con estos criterios, en su mayoría por presentar recaídas posteriores al inicio de Natalizumab. Cabe mencionar que un 1 paciente (2.4%) presentó una recaída posterior al inicio del tratamiento debido a la falta de administración del fármaco, más que a la falta de eficacia de este, lo que demostró la eficacia de la terapia en esta serie de casos.

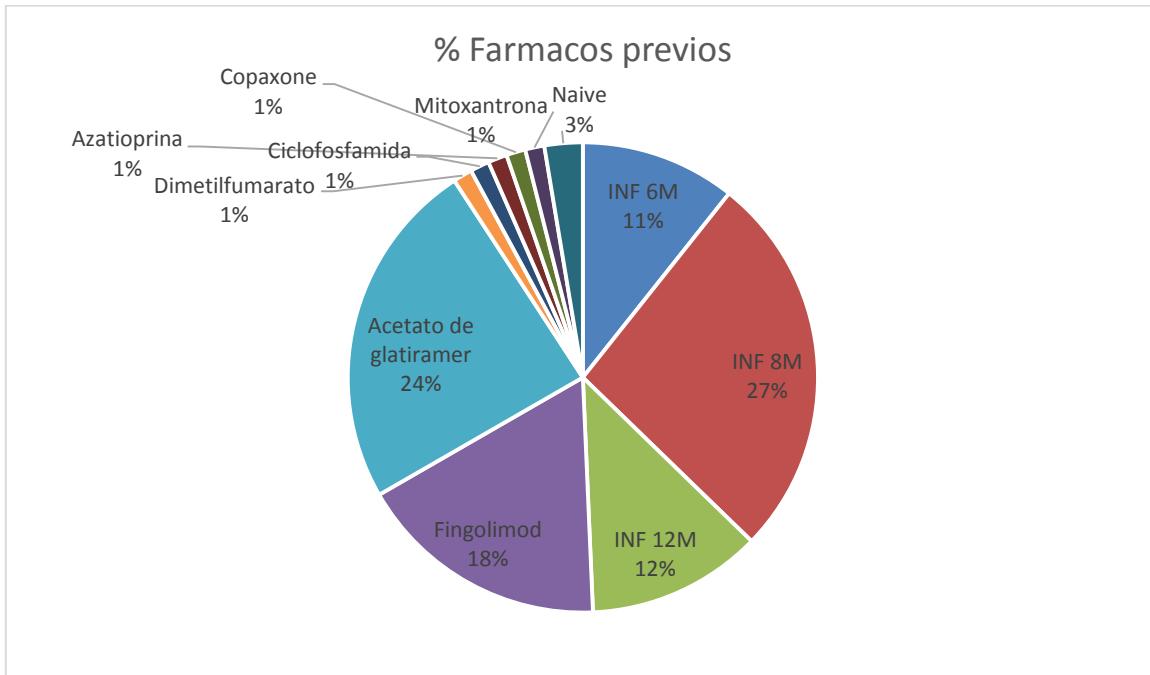
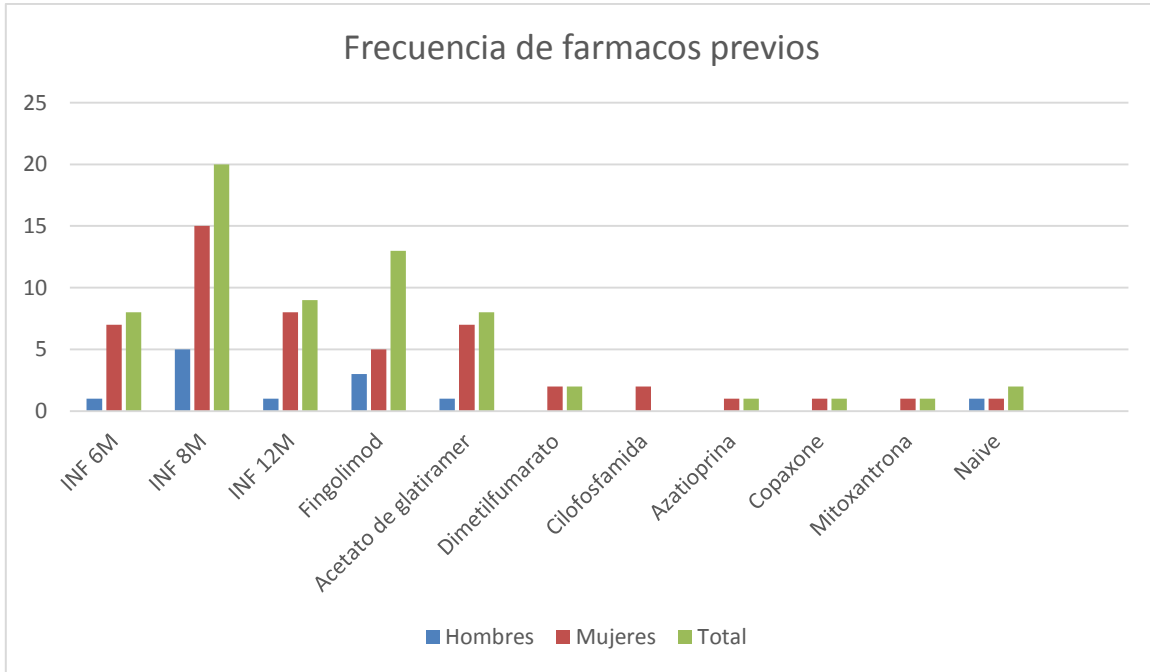
Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	GI	Sig.	Estadístico	GI	Sig.
NEDA_3	.469	41	.000	.534	41	.000

Se realizaron estudios de laboratorio para medir cambios en la línea celular de Leucocitos y Linfocitos, en los que estudios han encontrado que puede ocurrir eosinofilia asintomática o algún otro efecto adverso.

Se encontró que el 95.1% de los pacientes no presentó ningún efecto adverso a la infusión del tratamiento, 1 paciente presentó recaída debido a la falta de administración de este y sólo 1 paciente (2.4%) presentó leucocitosis a expensas de neutrofilia con una cuenta de eosinófilos normales, por lo que ninguno de los pacientes presentó eosinofilia sintomática en esta serie de casos. Lo que demostró el perfil de seguridad del fármaco durante su administración.

Los medicamentos previos utilizados, 39 pacientes (95%) recibieron al menos 1 tratamiento y 2 pacientes (4.8%) fueron pacientes NAIVE (no habían recibido ningún tratamiento previo). El fármaco más usado previamente al inicio de natalizumab fue el Interferón b 8 millones con 20 pacientes (48.5%), el segundo fue acetato de glatiramer con 18 pacientes (44%), el tercero fue fingolimod con 13 pacientes (31.7%). Representado en la siguiente gráfica de frecuencias y porcentajes.



Cuatro pacientes (9.75%) requirieron la suspensión y cambio de fármaco, 3 pacientes (7.3%) por elevación de anticuerpos anti-JC, y 1 paciente (2.4%) por progresión de enfermedad remitente recurrente a forma secundaria progresiva. Representado en la siguiente gráfica.

El análisis de normalidad por el método de Shapiro-Wilk, las variables de EDSS previo y posterior al Natalizumab, las lesiones activas previas y posteriores al tratamiento, la tasa anualizada de recaídas previas y posteriores al tratamiento tuvieron una distribución normal de acuerdo al número de pacientes en la muestra.

DISCUSIÓN.

En esta serie de casos las manifestaciones clínicas más presentados fueron el síndrome piramidal manifestado por monoparesia, hemiparesia o paraparesia, el segundo fue síndrome cerebeloso, y el tercero fue síndrome medular. En nuestra serie de casos la mayoría de los pacientes recibió entre 25 a 48 dosis de Natalizumab, y se encontró que la administración de natalizumab reduce de manera significativa el EDSS en hombres y mujeres de una discapacidad moderada a una discapacidad mínima.

La esclerosis múltiple remitente recurrente en la literatura menciona, es la forma inicial en adultos de entre 20 y 40 años en promedio en 85% de los pacientes con este diagnóstico y en una relación mujer hombre de 4:1 en algunos países **(3)** Comparando la evidencia de la literatura global, y en comparación con un estudio realizado en México sobre esclerosis múltiple remitente-recurrente, el estudio REMEMBer (Registro Mexicano de esclerosis múltiple) realizado en 8 centros de tercer nivel en población derechohabiente del IMSS. **(6)**

Así mismo se demostró una disminución significativa de las lesiones activas por resonancia magnética comparadas posterior a la administración de natalizumab y durante su seguimiento y con un margen de error estadísticamente significativo se afirma que los pacientes que siguieron el tratamiento mejoraron en la evolución de la enfermedad mediante la EDSS de forma positiva.

Durante el seguimiento se realizaron mediciones de anticuerpos anti-JC y a pensar que un tercio de los pacientes tenían anticuerpos positivos durante el tratamiento, ninguno presentó Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En cuanto la tasa anualizada de recaídas hubo una reducción significativa posterior al inicio del tratamiento y durante su seguimiento. De igual forma tres cuartos de la población cumplieron con criterios de NEDA-3.

Sobre los efectos adversos sólo un paciente presentó leucocitosis a expensas de neutrofilia, y ninguno presentó eosinofilia sintomática como en la literatura.

De los medicamentos previamente usados la mayoría utilizó al menos un modificador de la enfermedad, y el más frecuente fue Interferón b de 8 millones, el segundo acetato de glatiramer y el tercero fingolimod, de estos pacientes tratados

con natalizumab solo un paciente requirió cambio a otra terapia por presentar progresión de enfermedad independiente de recaídas conocido como forma secundaria progresiva.

La literatura menciona que los pacientes femeninos, en promedio, experimentan más recaídas que los hombres, con base en los brazos de placebo de ensayos clínicos, un paciente típico de EM tiene de 0.27 a 1.66 recaídas por año (una recaída cada 7 meses a 4 años) **(15)**. Para la mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad, una combinación de recaídas súbitas y lesiones en la resonancia magnética es un factor de mal pronóstico y puede justificar un cambio a una terapia modificadora de la enfermedad más eficaz **(17)**.

En nuestra serie de casos los pacientes presentaban una tasa de recaídas previas al tratamiento con una media de 2 por año, esto tomando en cuenta que ya estaban bajo un tratamiento modificador de la enfermedad, o tenían mayor actividad de la enfermedad por lo que fueron candidatos a iniciar Natalizumab.

La hipótesis de iniciar terapias de alta eficacia como natalizumab tempranamente en el curso de la enfermedad es que dicho enfoque puede maximizar el potencial para prevenir la progresión de discapacidad con el tiempo **(18)**, como se decidió en 2 de nuestros pacientes que no habían recibido un modificador de enfermedad previo.

Este medicamento actúa inhibiendo la migración de leucocitos hacia el SNC mediante el bloqueo de moléculas de adhesión presentes en el endotelio vascular del SNC lo que en diversos estudios demostró un incremento en la cifra de leucocitos en la circulación sanguínea, y en algunos pacientes como un efecto adverso una elevación de la línea de los eosinófilos, siendo en muy pocos casos causa de síntomas por eosinofilia, lo que en nuestra serie de casos no ocurrió como menciona la literatura respecto a la elevación de estas líneas celulares y estos efectos adversos, por lo que no se observaron estos fenómenos en esta serie de casos, pudiendo tener un comportamiento distinto al del resto de poblaciones estudiadas en otros ensayos clínicos con natalizumab.

En la literatura un efecto adverso reportado fue la eosinofilia en sangre periférica, descrita en 10-19% de pacientes tratados con natalizumab, y en un estudio suizo

que incluyó 115 pacientes caucásicos, se documentó la presencia de eosinofilia clasificándola como moderada ($>0.4\text{G/l}$) y marcada ($>1\text{G/l}$), sintomática y asintomática, encontrando que se presentó mayormente en mujeres, alrededor de los 49.5 meses de iniciado el tratamiento con natalizumab, ocurriendo en promedio de eosinofilia máxima a los 53 meses **(30)**. En un estudio que incluyó 942 pacientes asignados a recibir natalizumab por más de dos años, su objetivo era medir la tasa anualizada de recaídas anuales a 1 año y la tasa de progresión de discapacidad sostenida a 2 años medido por EDSS, demostró que natalizumab redujo el riesgo de progresión sostenida de discapacidad en un 42% durante dos años, y la probabilidad acumulada de progresión fue del 17% en el grupo de natalizumab y del 29% en el grupo de placebo, y redujo la tasa de recaída clínica al año en un 68% y condujo a una reducción del 83% en la acumulación de lesiones hiperintensas nuevas o en aumento y hubo un 92% menos de lesiones detectadas por RMN en el grupo de natalizumab que en el grupo de placebo tanto al año como a los dos años **(35)**.

Lo que ocurrió en nuestra serie de casos fue una reducción del EDSS. Demostrando su alta eficacia. Respecto a las recaídas posteriores al inicio de tratamiento la mayoría se mantuvo libre de recaídas, sólo un paciente presentó una recaída y sólo el dos pacientes presentaron 2 recaídas al año después del tratamiento, con lo que se demuestra que estos resultados tienen una estrecha relación con la evidencia publicada en estudios con poblaciones europeas y norteamericanas caucásicas.

CONCLUSIÓN.

El uso de natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente como escalamiento de una terapia previa y en pacientes sin un tratamiento modificador de la enfermedad previa reduce la tasa anualizada de recaídas, la presencia de lesiones activas en resonancia magnética y la progresión de discapacidad por EDSS con una gran similitud comparada con poblaciones europeas y norteamericanas caucásicas de donde proviene la información publicada internacionalmente, produciendo un impacto favorable en pacientes que cumplen con los criterios de selección de esta serie de casos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Greer M, McCombe P. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J. Neuroimmunol.* 234, 7–18 (2011).
2. Yeshokumar A, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* **30**, 216–221 (2017).
3. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, et al. Betainterferon Eexposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 990-1000
4. Kipp M, Van Der Star B, Vogel DYS, et al. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1: 15-28.
5. Walton, King, Helme. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *MSJ.* 2020, Vol. 26(14) 1816-1821
6. Bertado-Cortés, Venzor-Mendoza, Rubio-Ordoñez. Demographic and Clinical Characterizaation of Multiple Sclerosis in Mexico: The REMEMBer Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2020).
7. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL, et al. Nuclear receptor NR1H3 in familial multiple sclerosis. *Neuron* 2016;92(2):555. doi:10.1016/j.neuron.2016.09.028.
8. Nourbakhsh, Mowry. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Mineap minn)* 2019;25 (3, Multiple Sclerosis and Other CNS Inflammatory Diseases):596-610.
9. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twentyfive years of follow-up. *Brain* 1993;116(pt 1):117–134.
10. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(2):188–198. doi:10.1177/1352458512451510.
11. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3): 158–164. doi:10.1056/NEJMoa011341
12. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive forms of multiple sclerosis: distinct entity or age dependent phenomena. *Neurol Clin* 2018;36(1): 163–171. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.006.
13. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2016;79(2):288–294. doi:10.1002/ana.24564
14. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(11):1511–1522.
15. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(12):1414–1421. doi:10.1177/1352458510379246.
16. Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014;76(6): 880–890. doi:10.1002/ana.24287

17. Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, et al. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 2009;15(1):96–104. doi:10.1177/1352458508095921.
18. Simpson, Mowry, Newsome. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr. Treat Options Neurol.* (2021) 23:19.
19. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184–9.
20. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature.* (1992) 356:63–6.
21. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord.* (2014) 7:227–31. doi:10.1177/1756285614540224
22. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2016) 87:885–9. doi:10.1136/jnnp-2015-312940
23. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* (2008) 358:676–88.
24. Kerfoot SM, Norman MU, Lapointe BM, Bonder CS, Zbytniuk L, Kubes P. Reevaluation of P selectin and alpha 4 integrin as targets for the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* (2006) 176:6225–34.
25. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* (2003) 348:15-23.
26. Mancuso R, Franciotta D, Rovaris M, Caputo D, Sala A, Hernis A, et al. Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *Mult Scler.* (2014) 20:1900–3.
27. Dallari S, Franciotta D, Carluccio S, Signorini L, Gastaldi M, Colombo E, et al. Upregulation of integrin expression on monocytes in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuroimmunol.* (2015) 287:76–9. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.08.010
28. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, Mikol D, Evans K, Subramanyam M, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology.* (2017) 89:1584–93. doi:10.1212/WNL.0000000000004485
29. Florek J, Zephir H, Legrand F, et al. October 15, 2010. Hypereosinophilia under natalizumab in a French cohort of MS patients. In: Presented at the 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), p. P899. Gothenberg, Sweden.

30. Diem L, Hoepner R, Bagnoud M. Natalizumab induced blood eosinophilia: A pharmacovigilance cohort study and review. *Journal of Neuroimmunology*. 353 (2021) 577505.
31. Abbas M, Lalive P, Chofflon M, et al, 2011. Hypereosinophilia in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology* 77 (16), 1561–1564.
32. Plaviana, Kandadi, Kuesters. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *American Academy of Neurology*. 2017. Vol 89
33. Van Kempen, Hoogervost, Wattjes. Personalized extended Interval dosing of natalizumab in MS – a prospective multicenter trial. *AAN*. 2020
34. Fox, Cree, Séze. MS disease activity in RESTORE A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *AAN*. 2014. Vol 82.
35. Polman, O'Connor, Hardova. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:899-910
36. Butzkueven, Licata, Jeffery. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open* 2020;10:e038861.
37. Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract*. (2016);6(2):102–15.
38. Polman, O'Connor, Havrdova, Hutchinson, Kappos, Miller, Phillips, Lublin, Giovannoni, Wajgt, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2006, 354, 899–910.
39. Avasarala J. The TOUCH program and natalizumab: Fundamental flaw in patient protection. *F1000Research* 2016, 4, 1450.
40. O'Connor, Goodman, Kappos, Lublin, Miller, Polman, Rudick, Aschenbach, Lucas. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011, 76, 1858–1865.
41. Clerico, Artusi, Di Liberto. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *International Journal of Molecular Sciences*. (2017). 18, 940
42. O'Connor, Goodman, Kappos. Long-term safety and effectiveness of natalizumab randoing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83;78-86.
43. Butzkueven, Kappos, Wiendl. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:660-668.
44. Merkel, Brown, Ryerson. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*; 2020; 19:307-16.
45. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021[Internet][México]. Cámara de diputados de H. Congreso de la Unión.

Disponible en:
http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_salud.pdf

46. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet][México]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
47. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet], Mexico;2009 Nov 05. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=01/01/2013.

ANEXOS.

**ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre: _____ NSS: _____
 Edad: _____ Género: _____
 Edad diagnóstico de EM: _____ Tiempo de diagnóstico
 EM: _____
 Edad de inicio de Natalizumab _____

Manifestaciones clínicas previas al inicio de NAT:

Neuritis óptica () Recaída sensitiva ()
 Recaída Síndrome de Tallo () Recaída Cerebelosa ()
 Recaída motora () Recaída medular ()

Presencia de Comorbilidades

Una () - ¿Qué tipo?
 Dos () - ¿Qué tipo?
 Tres () - ¿Qué tipo?

Número de infusiones de Natalizumab

1 a 6 () 25 a 48 ()
 7 a 12 () 49 a 72 ()
 13 a 18 () >72 ()
 19 a 24 ()

Seguimiento desde el inicio de Natalizumab en meses

1 a 6 () 25 a 48 ()
 7 a 12 () 49 a 72 ()
 13 a 18 () >72 ()
 19 a 24 ()

Puntaje de EDSS previo al inicio con Natalizumab

0 – 1 () 5.5 a 6 ()
 1.5 a 2 () 6.5 a 7 ()
 2.5 a 3 () 7.5 a 8 ()
 3.5 a 4 () 8.5 a 9 ()
 4.5 a 5 () 9.5 a 10 ()

Puntaje de EDSS después del inicio con Natalizumab

0 – 1 () 5.5 a 6 ()
 1.5 a 2 () 6.5 a 7 ()
 2.5 a 3 () 7.5 a 8 ()
 3.5 a 4 () 8.5 a 9 ()
 4.5 a 5 () 9.5 a 10 ()

RMN Número de lesiones activas previo a Natalizumab

1 a 2 () 7 a 8 ()
 3 a 4 () >8 ()
 5 a 6 ()

RMN Número de lesiones activas anual posterior al inicio con Natalizumab**(1, 2, 3, etc)**

1 a 2 () 7 a 8 ()

3 a 4 () >8 ()

5 a 6 ()

Tasa anualizada de recaídas posterior al inicio de Natalizumab (TAR)

Una ()

Dos ()

Tres ()

¿Cumplió Criterios para remisión de la enfermedad (NEDA-3) después del primer año de administración de Natalizumab?

Si ()

No ()

Medición de niveles de anticuerpos Anti-JC

Si () Positivo ()

No () Negativo ()

¿Presentó algún efecto adverso después del inicio de Natalizumab?

Si ()

No ()

De que tipo _____

¿Presentó diagnóstico de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva?

Positivo ()

Negativo ()

¿Presentó Eosinofilia sintomática o asintomática con relación a la infusión con Natalizumab?

Si ()

No ()

En que mes de tratamiento _____