



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE NEUROLOGÍA**



**EFICACIA DE ALEMTUZUMAB Y CLADRIBINA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS DE POSGRADO

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

**PRESENTA:
DRA. ELSA EDITH CARREÓN BAUTISTA**

**ASESORES DE TESIS
DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO**

RPI: 757.2023

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2024



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.

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a mis padres, Elsa y Héctor les estoy eternamente agradecida por su amor incondicional, apoyo inquebrantable y por ser mi red de seguridad en todo momento.

A mis estimados profesores, a la Dra. Lilia cuya guía y apoyo fueron fundamentales en cada etapa de este arduo proceso de formación e investigación , al Dr. Aguilar por sus consejos y paciencia que han sido invaluable para mí y al Dr. Plascencia por su orientación y estímulo constante, todos me han inspirado a dar lo mejor de mí en cada paso del proceso.

A Daniel, gracias por estar a mi lado en los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada logro.

Este logro no solo es mío, sino de todos aquellos que han sido parte de este camino. Su apoyo incondicional y sus contribuciones han sido un regalo invaluable que siempre llevaré conmigo.

Gracias.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central que afecta principalmente al cerebro y la médula espinal. Es una combinación de factores genéticos y ambientales generando distintos fenotipos clínicos. Los fármacos modificadores de la enfermedad son clave en la estrategia de tratamiento para disminuir la inflamación y la recurrencia de brotes. Todos los pacientes deben iniciar tratamiento tempranamente. Fármacos como Alemtuzumab y Cladribina son eficaces según estudios observacionales, demostrando también su seguridad. Sin embargo, por la falta de estudios en nuestra población se decidió observar su eficacia en base a la progresión clínica y radiológica en el servicio de Neurología del CMN “20 de Noviembre”.

Objetivo: Evaluar la eficacia de Alemtuzumab y Cladribina en base a características clínicas y radiológicas en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente en el servicio de Neurología del CMN “20 de Noviembre”.

Método: Este estudio de cohorte retrospectiva incluyó a 49 pacientes tratados con Alemtuzumab y Cladribina entre enero de 2020 y enero de 2023. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y radiológicos que se analizaron con SPSS V 29, utilizando estadística descriptiva.

Resultados: En el grupo de Alemtuzumab con 16 pacientes la Tasa Anualizada de Brotes (TAB) después del tratamiento fue de 0. El 94% tuvo mejoría del NEDA después del tratamiento. El 68% presentó efectos adversos leves. El grupo de Cladribina con 33 pacientes la TAB fue de 0, el 67% de los pacientes alcanzó NEDA-3 en el primer año, y esta cifra aumentó al 85% en el segundo año. El 85% de los pacientes experimentaron mejoría del NEDA después del tratamiento. El 73% presentó efectos adversos siendo la linfopenia leve el más predominante.

Conclusiones: Se observó estabilidad clínica en los 2 primeros años de tratamiento con un reporte de eventos adversos leves en ambos grupos.

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

CONTENIDO

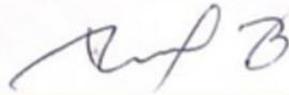
RESUMEN	3
ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCION.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	18
Diseño y tipo de estudio.....	18
Población de estudio.....	18
Universo de trabajo.....	18
Tiempo de estudio.....	18
Tiempo de ejecución.....	18
Criterios de Selección.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	19
Tipo de muestreo.....	19
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra.....	19
Técnicas y procedimientos para emplear.....	21
Metodología de Análisis estadístico.....	21
Aspectos Éticos y Legales.....	22
Aspectos de Bioseguridad.....	22
Conflictos de Interés.....	22
Involucrados y responsabilidades.....	23
Recursos y financiamiento.....	23
Cronograma de actividades.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	35

EFICACIA DE ALEMTUZUMAB Y CLADRIBINA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE EN LA POBLACIÓN MEXICANA

No de folio: 757.2023

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

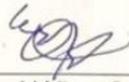
AUTORIZACIONES



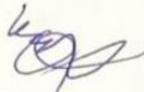
Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



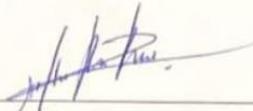
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de Coordinación de Investigación



Dra. Lilia Núñez Orozco
Titular del Curso de Especialización en Neurología



Dra. Lilia Núñez Orozco
Asesor de Tesis



Dra. Elsa Edith Carreón Bautista
Autor de Tesis

ABREVIATURAS.

BOC: Bandas Oligoclonales

EAN: Academia Europea de Neurología

ECTRIM: Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple

EDSS: Escala expandida del estado de discapacidad

EM: Esclerosis múltiple

EMA: Asociación Europea de Medicamentos

EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva

EMRR: Esclerosis múltiple recurrente remitente

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva

FDA: Food and Drug Administration

IFN: Interferón

IRM: Imagen por resonancia magnética

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

NEDA: Sin Evidencia de Actividad de la Enfermedad

SNC: Sistema nervioso central

TAB: Tasa anualizada de brotes

TC: Tomografía computarizada

TME: Tratamientos modificadores de la enfermedad

VJC: virus John Cunningham

INTRODUCCION.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e inflamatoria del sistema nervioso caracterizada por la pérdida de mielina en las neuronas y la disminución de oligodendrocitos. La patogénesis resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales.^(1,2) Es típicamente diagnosticada en adultos entre 20-30 años y usualmente afecta funciones físicas, cognitivas, así como calidad de vida.

La prevalencia de EM ha incrementado desde 1950 particularmente en mujeres. Una revisión sistemática estimó una incidencia de 3.6 por 100,000 persona/año en mujeres y 2.0 por 100,000 persona/año en hombres⁽³⁾. 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 ⁽⁴⁾.

La EM es una entidad autoinmune en la que intervienen células Th1 y Th17 autorreactivas. El contacto con un antígeno desconocido desencadena la producción de interleucinas, citocinas y metaloproteinasas, lo que resulta en la destrucción de la barrera hematoencefálica y la migración de células T al SNC⁽⁵⁻⁷⁾.

Investigaciones recientes han destacado el papel fundamental de los linfocitos B en la EM. Estos linfocitos no solo generan anticuerpos, sino que también aumentan la secreción de citocinas proinflamatorias y reducen la producción de citocinas reguladoras, lo que favorece la inflamación. Las lesiones inflamatorias en el cerebro y la médula espinal pueden detectarse mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética con contraste, especialmente durante las recaídas en pacientes con el fenotipo remitente-recurrente⁽⁷⁾.

Las recaídas se asocian con el desarrollo de nuevas lesiones y/o el crecimiento de lesiones previas en sustancia gris y blanca. Así mismo las lesiones inactivas también son visualizadas mediante resonancia magnética ^(7,8). La formación de estas lesiones desencadena mecanismos desmielinizantes, donde los anticuerpos atacan a tipos celulares como los oligodendrocitos. La pérdida de estos conduce a que las neuronas sean más vulnerables a los procesos inflamatorios, lo que contribuye al daño y la pérdida de mielina. Este daño se refleja en la presentación clínica y la gravedad de los síntomas. En la esclerosis múltiple, la neurodegeneración es el principal factor que determina la discapacidad. Este proceso se observa en todas las etapas de la enfermedad, desde el inicio hasta las etapas finales, lo que destaca la necesidad de intervenir desde las primeras fases.⁽⁹⁾

No hay un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple y las opciones terapéuticas actuales se centran en mitigar el riesgo de recaídas y la progresión de la discapacidad. La era de los tratamientos para la EM se inauguró en 1993 con la introducción del primer interferón disponible. Desde entonces, se han aprobado un total de 11 terapias modificadoras de la enfermedad (TME) para la EM, disponibles en formas inyectables y orales desde el año 2017.⁽¹⁰⁾ La elección de los TME debe ser individualizado según los factores demográficos, características clínicas y actividad de la enfermedad, lo anterior ayuda a predecir la respuesta a tratamientos específicos. En términos de eficacia en EMRR Natalizumab, Alemtuzumab,

Ocrelizumab, Ofatumumab y Cladribina tienen la más alta eficacia, Fingolimod y dimetil fumarato tienen eficacia intermedia y Teriflunomida, Interferones y acetato de glatiramer son los menos efectivos ⁽¹⁰⁻¹⁷⁾.

En este trabajo nos enfocaremos en dos TME de alta eficacia los cuales son Alemtuzumab y Cladribina.

El Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 anti CD52. Está indicado para el tratamiento de la EMRR incluyendo también EMSP⁽¹⁸⁾. Este tratamiento es generalmente reservado para pacientes con alta actividad en EMRR quienes han tenido mala respuesta a dos o más TME o cuando otro TME no puede ser utilizado ^(19,20). Los estudios clínicos que demostraron su efectividad fueron CARE-MS I y CARE-MS II ^(21,22). La Cladribina es un agente antimetabolito de purina con características inmunomoduladoras con resultados a largo plazo cuando se administra en ciclos de tratamiento cortos⁽²³⁾. En el estudio CLARITY se observó que la Cladribina es benéfica para los pacientes con EMRR. Se observó que a las 96 semanas la tasa anualizada de brote disminuyó en ambos grupos tratados a comparación de placebo. Además, fue estadísticamente significativo la reducción en el riesgo de la progresión de discapacidad y las lesiones en IRM⁽²⁴⁾.

En Latinoamérica, específicamente en México, hay una escasez de estudios reportados sobre tratamientos de alta eficacia para la esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" alberga una de las poblaciones más grandes de pacientes con EM en tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina en México. Este estudio tiene como objetivo investigar la eficacia de Alemtuzumab y Cladribina en base a la evolución clínica e imagenológica de los pacientes con EM remitente-recurrente bajo los tratamientos mencionados.

Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica y neurodegenerativa, donde la desmielinización de las neuronas y la pérdida de oligodendrocitos son procesos centrales. Los factores genéticos y medioambientales se entrelazan para desencadenar su patogénesis. Se ha observado que entre el 1.9% y el 4.7% de los pacientes tienen antecedentes familiares de EM, y el riesgo de desarrollarla es hasta 30 veces mayor en familiares de primer grado. Mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el silenciamiento génico postranscripcional asociado a microARN (miARN) desempeñan un papel crucial en esta enfermedad⁽¹⁻⁷⁾.

Suele diagnosticarse típicamente en adultos de entre 20 y 30 años, y con frecuencia afecta tanto funciones físicas como cognitivas, así como la calidad de vida. Aunque su causa no está del todo clara, se ha relacionado con factores medioambientales como niveles bajos de vitamina D, exposición a radiación UV, infección por Epstein-Barr y tabaquismo.⁽³⁾ Desde la década de 1950, se ha observado un aumento en la prevalencia de la EM, especialmente en mujeres. La incidencia varía según la región, con tasas más altas en áreas de altas latitudes, llegando a alcanzar hasta 8-10 casos por 100,000 habitantes. Se estima que hay alrededor de 2.5 millones de casos en todo el mundo, lo que representa una carga significativa tanto

en calidad de vida como en costos de atención médica⁽¹⁻³⁾ En un estudio reciente publicado por Aguilar et al. en 2019, se informó que en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” había 275 pacientes con EM, de los cuales 220 presentaban el fenotipo EMRR.⁽⁴⁾

Fisiopatología

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune en la que intervienen células Th1 y Th17 autorreactivas. Cuando estas células entran en contacto con un antígeno aún desconocido, desencadenan la producción de interleucina (IL)-1 e interferón γ (IFN- γ) por las células Th1, así como IL-17 por las células Th17⁽³⁻⁷⁾. Estas citocinas inducen una cascada de eventos que incluyen la producción de metaloproteinasas y la destrucción de la barrera hematoencefálica, lo que permite la migración de células T al sistema nervioso central (SNC). Además, la presencia de células B foliculares y bandas oligoclonales (BOG) en el SNC sugiere una contribución de los linfocitos B en la patogénesis de la EM, aunque el mecanismo exacto aún no está claro^(1,3).

Las lesiones características de la EM son áreas focales de desmielinización e inflamación en la sustancia blanca, identificadas principalmente mediante resonancia magnética (IRM). Aunque las lesiones corticales y de sustancia gris son comunes, no suelen ser visualizadas en las modalidades de imagen convencionales. Aunque se considera que las células T desempeñan un papel predominante en la inflamación y desmielinización, tratamientos que depletan las células B, como el Ocrelizumab, han demostrado ser efectivos, lo que respalda el papel patogénico de las células B en la enfermedad⁽¹⁾. La inflamación es más prominente en los estadios tempranos de la EM, cuando los macrófagos y la microglía activados se dirigen hacia un blanco específico de células en el SNC, lo que conlleva a la destrucción de oligodendrocitos y la desmielinización axonal. El papel de los linfocitos T y B es crucial en este proceso. Si bien se consideraba que la enfermedad era predominantemente de células T debido a la presencia de linfocitos proinflamatorios Th1 y Th17 en las placas activas en pacientes con EM, estudios recientes han revelado un papel primordial de los linfocitos B. Estos últimos producen anticuerpos, aumentan la secreción proinflamatoria de citocinas y disminuyen la producción de citocinas regulatorias, lo que promueve la inflamación.

Las lesiones inflamatorias en el cerebro y la médula espinal pueden ser detectadas mediante modalidades de imagen como la resonancia magnética con contraste durante la recaída en pacientes con fenotipo remitente-recurrente. Las recaídas se asocian con el desarrollo de nuevas lesiones y/o el crecimiento de lesiones previas en sustancia gris y blanca. Asimismo, las lesiones inactivas también son visibles mediante resonancia magnética. Las lesiones desmielinizantes con preservación parcial de los axones son típicamente observadas en la EM. La formación de estas lesiones activa mecanismos desmielinizantes donde los anticuerpos atacan tipos celulares como los oligodendrocitos, que son responsables de mantener la vaina de mielina y proveer nutrientes a las neuronas. La pérdida de estos conlleva a que las neuronas sean más susceptibles a procesos inflamatorios y contribuye al daño de la mielina y su pérdida. Este daño se traduce en la presentación clínica y la severidad de los síntomas. En la EM, la neurodegeneración es el mayor determinante de la discapacidad y se observa en todas las etapas, desde el inicio hasta las etapas finales de la

enfermedad. Por lo tanto, son necesarias intervenciones tempranas para controlar la inflamación, retrasar el daño axonal y prevenir la pérdida neuronal. La marca patológica de todos los fenotipos de EM son placas focales, áreas de desmielinización que están típicamente localizadas alrededor de vénulas poscapilares y caracterizadas por la ruptura de la barrera hematoencefálica. Aunque no se conocen completamente los mecanismos de esta disrupción, se sabe que están involucrados efectos de citocinas proinflamatorias producidas por células endoteliales, así como lesiones indirectas mediadas por leucocitos dependientes de citocinas. Esta desregulación aumenta la migración de leucocitos activados dentro del SNC, lo que propicia la inflamación, la desmielinización y la degeneración neuroaxonal⁽³⁾.

Fenotipos

Existen varios fenotipos de esclerosis múltiple (EM) que se definen según la evolución clínica de la enfermedad. Los más comunes son:

Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR): Este fenotipo es el más frecuente y se caracteriza por episodios de exacerbación de los síntomas, seguidos de períodos de remisión en los que los síntomas desaparecen o mejoran significativamente.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP): Después de un período de EMRR, algunos pacientes pueden desarrollar un fenotipo de EMSP en el que la enfermedad progresa de manera continua, con o sin exacerbaciones.

Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP): En este fenotipo, la enfermedad progresa de manera continua desde el inicio, sin episodios de exacerbación y remisión.

Esclerosis múltiple progresiva con recaídas (EMPR): Este fenotipo se caracteriza por una progresión continua de la enfermedad, pero con episodios de exacerbación superpuestos.

Es importante tener en cuenta que estos fenotipos son una simplificación de la complejidad de la enfermedad y que algunos pacientes pueden presentar características de más de un fenotipo. Además, la evolución de la enfermedad puede ser impredecible y variar significativamente entre los pacientes^(2,6-9). En 1996, el Comité Asesor de Ensayos Clínicos en Esclerosis Múltiple de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de EE. UU. (NMSS) clasificó los fenotipos clínicos de EM en recurrente-remitente (EMRR), primaria progresiva (EMPP), secundaria progresiva (EMSP) y progresiva recurrente (EMPR). En 2012, se consideraron las características de imagenología y biomarcadores, y se actualizó la terminología, incluyendo los términos síndrome radiológico aislado (RIS) y síndrome clínico aislado (CIS), además de los términos de progresión y actividad de la enfermedad⁽⁶⁻⁹⁾.

La EM es una condición crónica con un curso variable. La mayoría de los pacientes (85%-90%) experimentan un curso recurrente desde el inicio, caracterizado por recaídas y remisiones de los síntomas neurológicos asociados a áreas de inflamación del sistema nervioso central (SNC). A lo largo de 20 años, más de la mitad de los pacientes sin tratamiento experimentan una transición a un empeoramiento gradual independientemente de los ataques agudos. Las formas progresivas pueden estar presentes desde el inicio del curso de la enfermedad (variante primaria progresiva) en aproximadamente el 10-15% de los

pacientes. En pacientes con EMRR y TME, el tiempo de transición a EMSP es de aproximadamente 16.8 años desde el inicio de la enfermedad.⁽¹⁾

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple han evolucionado con el tiempo, siendo los más recientes los criterios de McDonald de 2017⁽²⁾. Estos criterios combinan evidencia clínica, de imagen y de laboratorio para diagnosticar la enfermedad. En resumen, los criterios de McDonald de 2017 establecen que se puede diagnosticar esclerosis múltiple en pacientes con un síndrome clínicamente aislado típico y demostración clínica o de imagen de diseminación en el espacio, y la presencia de bandas Oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo. También se pueden utilizar lesiones sintomáticas para demostrar diseminación en el espacio o en el tiempo en pacientes con síndrome supratentorial, infratentorial o de la médula espinal, y las lesiones corticales se pueden utilizar para demostrar diseminación en el espacio. Se recomienda que la enfermedad se evalúe periódicamente y se reevalúe en función de la información acumulada⁽²⁾. Los criterios diagnósticos clínicos para la esclerosis múltiple se basan en la presencia de síntomas y signos neurológicos que sugieren la enfermedad. Los criterios diagnósticos clínicos más utilizados son los criterios de McDonald de 2017, que establecen que se puede diagnosticar esclerosis múltiple en pacientes con un síndrome clínicamente aislado típico y demostración clínica o de imagen de diseminación en el espacio, y la presencia de bandas Oligoclonales específicas del líquido cefalorraquídeo. También se pueden utilizar lesiones sintomáticas para demostrar diseminación en el espacio o en el tiempo en pacientes con síndrome supratentorial, infratentorial o de la médula espinal. Además, se deben excluir otras enfermedades que puedan causar síntomas similares a los de la esclerosis múltiple, como la neuro mielitis óptica y otras enfermedades autoinmunitarias o infecciosas del sistema nervioso central. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de la esclerosis múltiple se basa en una combinación de evidencia clínica, de imagen y de laboratorio, y que se debe realizar por un médico especialista en enfermedades neurológicas⁽²⁻⁷⁾. Los criterios diagnósticos de imagen para la esclerosis múltiple se establecieron en las directrices de consenso MAGNIMS de 2016. Estos criterios se basan en la resonancia magnética (RM) y establecen que se deben cumplir los siguientes criterios para el diagnóstico de esclerosis múltiple: 1. Diseminación en el espacio: se deben encontrar lesiones en al menos dos de las cuatro áreas típicas de la esclerosis múltiple en la RM (cerebro, tronco encefálico, cerebelo y médula espinal). 2. Diseminación en el tiempo: se deben encontrar lesiones nuevas o que aumenten de tamaño en la RM realizada al menos 3 meses después de la primera RM. 3. Exclusión de otras enfermedades: se deben excluir otras enfermedades que puedan causar lesiones similares en la RM. Además, se consideran lesiones típicas de la esclerosis múltiple aquellas que cumplen con los siguientes criterios: 1. Lesiones ovoides o periventriculares. 2. Lesiones que afectan la sustancia blanca. 3. Lesiones que tienen realce con gadolinio. 4. Lesiones que tienen un tamaño mayor de 3 mm. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de esclerosis múltiple no se basa únicamente en los criterios de imagen, sino que se debe combinar con la evidencia clínica y de laboratorio para establecer un diagnóstico definitivo.⁽²⁾ La sensibilidad de los criterios de 2017 en un paciente con un primer evento

clásico clínico es de 68% con una especificidad de 61%. Se deberán de descartar diagnósticos diferenciales como condiciones inflamatorias del SNC, enfermedades sistémicas inflamatorias, trastornos hereditarios, infecciones, trastornos tóxicos y nutricionales, neoplasias y enfermedad vascular ⁽¹⁾.

Evaluación clínica

La escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), desarrollada por John Kurtzke en 1983, evalúa 7 sistemas funcionales que son los principalmente afectados en EM: piramidal, cerebeloso, tallo cerebral, sensitivo, intestino y vejiga, mental y otros dominios. Esta escala es ampliamente utilizada para medir la discapacidad clínica en la EM, con puntuaciones que van desde 0 (examen neurológico completamente normal) hasta 10 (muerte debido a la EM)⁽³⁻⁵⁾. La monitorización de la actividad de la enfermedad después de iniciar un tratamiento específico se realiza mediante la integración de criterios clínicos y paraclínicos. La evaluación NEDA (No evidence of disease activity o No evidencia de actividad en español) es la más utilizada en la actualidad. Aunque originalmente incluye hasta nueve parámetros, en nuestro medio se utilizan tres, que integran datos de resonancia magnética (ausencia de nuevas lesiones hiperintensas en T2 o lesiones que realcen con gadolinio) y datos clínicos (ausencia de brotes y ausencia de aumento de la discapacidad).^{3,4)} La progresión de la discapacidad se evalúa mediante la escala EDSS y los componentes del Compuesto Funcional de Esclerosis Múltiple. Además, la progresión también se mide a través de lesiones radiológicas, que incluyen la presencia de nuevas lesiones en T2, el agrandamiento de lesiones en T2 o una combinación de ambos⁽¹⁾.

Tratamiento

La estrategia de tratamiento y mantenimiento en EMRR se ha enfocado en disminución de la inflamación de las lesiones, así como la recurrencia de brotes siendo los fármacos modificadores de la enfermedad una clave importante para individualizar el tratamiento. Los TME((tratamiento modificador de la enfermedad) han demostrado la reducción de las recaídas, así como disminución de la progresión de la enfermedad⁽¹⁷⁾. No existe tratamiento curativo disponible para EM y los tratamientos actuales están enfocadas en reducir el riesgo de recaídas y la progresión de discapacidad. La era de los tratamientos para la EM comenzaron en 1993 cuando el primer interferón estuvo disponible. Actualmente se cuentan con 11 TME aprobadas para EM en presentaciones inyectables y orales disponibles desde 2017⁽¹⁸⁾. Dentro de los TME se encuentran terapias orales como Fumaratos (dimetil fumarato, fumarato de diroximel, monometil fumarato), Moduladores de los receptores de esfingosina 1 fosfato (S1P) (fingolimod, siponimod, ozanimod) Cladribina y teriflunomida, terapias inyectables como Interferones (beta 1a, beta 1b), Acetato de Glatiramer y Ofatumumab. Terapias de infusión (Mitoxantrona, Natalizumab, Alemtuzumab y Ocrelizumab. 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⁽¹⁹⁻²⁵⁾. La heterogeneidad de la EM, el cambio de los criterios diagnósticos con el paso de los años y las definiciones recientes de los subtipos clínicos obstaculiza las comparaciones directas entre diferentes fármacos. Aún existen cuestionantes respecto a cómo elegir el tratamiento inicial y las terapias

subsecuentes o cuando cambiar o discontinuar el tratamiento. ECTRIMS/EAN realizaron recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de paciente con EM las cuales se enfocan en TME aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos. Se deberá tomar con reserva para nuestra población estudiada ya que las recomendaciones se han realizado considerando objetivos europeos. Por lo cual las recomendaciones se deben adaptar para que sean consistentes con las regulaciones locales y/o las capacidades del equipo, la infraestructura y las estrategias de costo-beneficio⁽¹⁸⁾. La elección de los TME debe ser individualizado según los factores demográficos, características clínicas y actividad de la enfermedad, lo anterior ayuda a predecir la respuesta a tratamientos específicos. Todos los pacientes con un diagnóstico definitivo de EMRR deben iniciar tratamiento con TME los cuales llevan a beneficios a largo plazo como retraso de la progresión de discapacidad y disminución de probabilidad de conversión a EMSP. En términos de eficacia en EMRR Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab y Cladribina tienen la más alta eficacia, Fingolimod y dimetil fumarato tienen eficacia intermedia y Teriflunomida, Interferones y acetato de glatiramer son los menos efectivos. Los fármacos de alta eficacia están asociados con efectos adversos más severos en contraste con los fármacos de menor eficacia⁽²⁵⁻²⁹⁾. Los factores que están asociados a peor pronóstico son mayores de 40 años, descendencia americana o africana, hombres, bajos niveles de vitamina D, fumadores, recaídas recientes los últimos tres años, recaídas severas, recuperación incompleta tras recaída, nuevas lesiones en T2 o nuevos reforzamientos con gadolinio en T1, lesiones grandes en T2, lesiones en medula espinal, atrofia cerebral. Estos pacientes son candidatos a un tratamiento más agresivo ya se iniciar fármacos de alta eficacia, monitorización más cercana o planificación temprana de escalamiento de tratamiento⁽¹⁹⁻²³⁾. Existen dos teorías propuestas para el inicio de tratamiento las cuales son escalamiento y enfoque de inducción. El enfoque de inducción apoya que el tratamiento de EM debería empezar de forma temprana con agentes de alta eficacia durante uno o dos años cuando el proceso inflamatorio está en curso y luego cambiar a un agente de baja eficacia o simplemente monitoreo sin TME, como terapia de mantenimiento. Este esquema parece que reduce la tasa de conversión a EMSP, pero no hay evidencia de los beneficios a largo plazo. El enfoque de escalamiento debería empezar con fármacos de baja eficacia y bajo riesgo. Si la respuesta es subóptima se deberá continuar escalar a fármacos de más alta eficacia. De esta forma se minimiza el riesgo de efectos adversos severos reservando el escalamiento solo para pacientes que lo necesiten^(30,31).

Alemtuzumab en Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 anti CD52. El CD52 es un antígeno de la superficie celular que es altamente expresado en linfocitos T y B los cuales son los piones en la inflamación en la EM. El CD52 se expresa en menor medida en las células NK (natural killer), monocitos y macrófagos y con nula o muy baja expresión en neutrófilos, células plasmáticas y células madre de la médula ósea. El Alemtuzumab depleta la expresión de CD52 en los linfocitos T y B sin afectar las células inmunes innatas. Después de iniciar la depleción las células B vuelven a reclutar a niveles basales posterior a 6 meses mientras que el conteo de células T no alcanzan sus cifras basales hasta los 12

meses. El conteo total de linfocitos regresa a sus niveles basales en el 80% de los pacientes después de 12 meses. ^(18,19) El alemtuzumab está indicado para el tratamiento de la EMRR incluyendo también EMSP. Este tratamiento es generalmente reservado para pacientes con alta actividad en EMRR quienes han tenido mala respuesta a dos o más TME o cuando otro TME no puede ser utilizado⁽¹⁹⁾. Tres estudios clínicos demostraron su efectividad; CARE-MS I un ensayo controlado aleatorio simple ciego donde se comparó Alemtuzumab 12 mg/día por 5 días y 3 días posterior a 12 meses contra INF b1a subcutáneo 44 mcg tres veces por semana en pacientes con EMRR. Se observó una reducción significativa de la tasa de recaídas en el grupo de Alemtuzumab, así como un alto porcentaje de pacientes libres de recaídas en 2 años. Sin embargo, la reducción de discapacidad no fue estadísticamente significativa en el grupo de Alemtuzumab⁽²¹⁾. El estudio CARE-MS II realizó la misma intervención y obtuvo resultados similares en el cual la reducción sostenida de discapacidad fue estadísticamente significativa, así como la actividad en IRM. La extensión de los estudios a 5 años mostró consistencia en la reducción anualizada de recaídas, actividad de la enfermedad y pérdida de volumen cerebral a los 3,4 y 5 años sin necesidad de agregar infusiones de Alemtuzumab⁽²²⁾. La forma de administración es mediante infusión intravenosa 12 mg por 5 días consecutivos (total 60 mg) con una segunda dosis 12 meses posteriores con dosis de 12 mg por 3 días (total 36 mg). Las dosis subsecuentes serán de 36 mg dividido en 3 días en intervalos de 12 meses al menos según la necesidad del paciente. Es necesaria la premedicación con glucocorticoides (1 gr de metilprednisolona) por los primeros 3 días de infusión. La infusión deberá ser administrada en centros de atención médica capacitada para manejar efectos adversos severos, anafilaxia, infarto al miocardio, EVC y los pacientes deberán ser observados al menos 2 horas posteriores de cada infusión^(61,62). El tratamiento con Alemtuzumab requiere monitorización para los efectos adversos mencionados y profilaxis para infección por herpes virus (aciclovir oral 200 mg cada 12 horas) durante tratamiento y continuar al menos 2 meses después de completar un curso o hasta el conteo de CD4 sea > 200 cel/microL. Alemtuzumab está contraindicado en pacientes con infección por VIH, infección activa o hipersensibilidad conocida a Alemtuzumab. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones asociadas a la infusión, infecciones y trastornos autoinmunes. Las reacciones a la infusión ocurren en aproximadamente 90% de los pacientes y son caracterizados por cefalea, prurito, náusea y fiebre. Las infecciones suelen no ser severas y se observa en el 60% de los pacientes siendo las infecciones virales por Herpes virus las más frecuentes lo cual llevó al protocolo CARE-MS agregar aciclovir como tratamiento profiláctico en el día 28 posterior a la infusión. La tiroiditis autoinmune se observó en 16-18% de los pacientes a los 2 años del tratamiento y en un 305 en un seguimiento más largo. También se observó presencia de trombocitopenia autoinmune y nefropatía. La FDA y EMA han advertido casos de EVC isquémico y hemorrágico, disección arterial, infarto al miocardio que han ocurrido poco tiempo después de iniciar tratamiento con Alemtuzumab⁽²⁰⁾. Pevio a la infusión se recomienda completar inmunización contra virus de varicela Zoster, se recomienda en pacientes con anticuerpos negativos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento. Se deberá descartar infección por Tuberculosis. Es necesario realizar exámenes de laboratorio para detectar posibles efectos adversos severos los cuales deberán tomarse al inicio y periódicamente hasta 48 meses después del último curso de Alemtuzumab. Se

debe solicitar relación urinaria creatinina/proteína, biometría hemática, niveles de creatinina sérica, uroanálisis con conteo celular, pruebas de funcionamiento tiroideo, alanina aminotransferasa (ALT) aspartato aminotransferasa (AST), niveles totales de bilirrubina. Se recomienda realizar revisión anual de piel en busca de melanoma^(18-22, 30).

Cladribina en Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente

Es un agente antimetabólico de purina con características inmunomoduladoras con resultados a largo plazo cuando se administra en ciclos de tratamiento cortos. También es utilizado en neoplasias hematológicas como leucemia de células peludas y leucemia mieloide aguda. La acumulación intracelular del metabolito activo de la Cladribina, el trifosfato de desoxiadenosina genera la interrupción del metabolismo celular, la inhibición de la síntesis y reparación del ADN y apoptosis⁽²³⁾. La Cladribina afecta preferencialmente a los linfocitos ya que estas células tienen un alto porcentaje de Desoxicitidina quinasa que son dependientes de la actividad de adenosin deaminasa para mantener el equilibrio de la concentración celular de nucleótidos trifosforilados. La acumulación de nucleótidos de Cladribina produce una reducción rápida y sostenida de células CD4+ y CD8+ y efectos transitorios en las células B CD19+. También ha demostrado causar reducción en los niveles de citocinas proinflamatorias y quimiocinas del suero y del líquido cefalorraquídeo, en la expresión de moléculas de adhesión y en la migración de células mononucleares. En el estudio CLARITY se observó que la Cladribina es benéfica para los pacientes con EMRR. Se asignó de forma aleatorizada a 1326 pacientes dando dosis de 3.5 mg/kg, 5.25 mg/kg o placebo. Se observó que a las 96 semanas la tasa anualizada de brote disminuyó en ambos grupos tratados a comparación de placebo. Además, fue estadísticamente significativo la reducción en el riesgo de la progresión de discapacidad y las lesiones en IRM⁽²⁴⁾. Antes de empezar Cladribina se deberá realizar exámenes para excluir infecciones, neoplasias y embarazo. También se deberá realizar una IRM basal. Se recomienda aplicar vacuna contra varicela Zoster para pacientes seropositivos. La dosis acumulada recomendada es de 3.5 mg/kg de masa corporal dividido en 2 años de tratamiento (1.75 mg/kg por curso de tratamiento). Cada curso está dividido en 2 ciclos de 4 a 5 días separados por 4 semanas. Se deberán monitorizar los niveles de linfocitos antes, durante y después del tratamiento⁽²⁴⁻²⁶⁾. Dentro de los efectos adversos encontrados fueron infecciones de vías respiratorias altas, cefalea y linfocitopenia, se observó un incremento de infecciones y desarrollo de tumores. La linfocitopenia generalmente leve a moderada fue observada en el grupo con la dosis mayor. La Cladribina está contraindicada en pacientes con neoplasias e infecciones crónicas activas. Se contraindica en el embarazo, lactancia, hombres y mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento⁽²⁷⁻²⁹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la era actual se opta por iniciar de forma temprana con TME de alta eficacia por su efectividad a largo plazo. Múltiples estudios clínicos aleatorizados en pacientes con EMRR han demostrado el beneficio Alemtuzumab y Cladribina, así como sus efectos adversos potenciales. Es importante recalcar que estos estudios se realizaron en población norteamericana y europea principalmente, no se encuentran suficientes datos de población latinoamericana.

A pesar de su efectividad descrita no se dispone de suficientes estudios en población mexicana, donde las características propias de la población como sus comorbilidades podrían condicionar un desenlace distinto. Realizaremos esta descripción durante un periodo de seguimiento de 3 años iniciando en enero de 2020 y finalizando en enero de 2023.

La interrogante planteada es ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina con base en la actividad clínica y radiológica de los pacientes del CMN “20 de Noviembre” del servicio de Neurología con EMRR en tratamiento con Alemtuzumab y con Cladribina durante el periodo de enero de 2020 a enero de 2023?

JUSTIFICACIÓN.

No hay reportes suficientes del uso clínico de Alemtuzumab o Cladribina en pacientes con EMRR en la población mexicana.

En el CMN “20 de Noviembre” se cuenta con una población significativa de paciente con diagnóstico de EMRR en tratamiento con Alemtuzumab o Cladribina siendo necesario documentar la evolución de la enfermedad utilizando los TME previamente mencionados mediante esta cohorte.

Se pretende dar a conocer las características demográficas, clínicas, imagenológicas y presentación de efectos adversos en pacientes con EM RR en tratamiento con Alemtuzumab o Cladribina.

Los resultados obtenidos ayudarán a la mejor toma de decisiones terapéuticas en base a la evolución clínica observada, efectos adversos y efectividad de cada fármaco analizado en esta población del CMN “20 de noviembre”, así como en la población mexicana.

HIPÓTESIS.

El estudio que se propone es de tipo descriptivo y no requiere plantear hipótesis, sin embargo, planteamos lo siguiente:

La eficacia observada del tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina en base a la actividad clínica y radiológica en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente,

tratados en el CMN "20 de Noviembre", se considera suficiente para evitar la progresión de la enfermedad y justificar su uso como opción de tratamiento de primera línea.

OBJETIVO GENERAL.

Describir la eficacia con base en la actividad clínica y radiológica de los pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente tratados con Alemtuzumab y con Cladribina en el CMN "20 de Noviembre".

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir características demográficas (Edad, género)
- Describir características clínicas: (EDSS, brotes, TAB, índice de progresión)
- Describir características imagenológicas mediante IRM
- Describir la tasa anualizada de brotes
- Describir los cambios en la EDSS
- Describir la cantidad de pacientes que alcanzaron el estadio NEDA-3
- Describir los efectos adversos secundarios al uso de Cladribina
- Describir los efectos adversos secundarios al uso de Alemtuzumab

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio.

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva. Con pacientes del CMN “20 de Noviembre” con esclerosis múltiple recurrente remitente tratados con Alemtuzumab y Cladribina a los cuales se les dio un seguimiento de 2 años.

Población de estudio.

Pacientes con Esclerosis Múltiple con fenotipo Recurrente Remitente del CMN “20 de Noviembre” que recibieron tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina del periodo comprendido del 1 de enero de 2020 al 1 de enero de 2023.

Universo de trabajo

Pacientes con EMRR atendidos en el CMN “20 de Noviembre”

Tiempo de estudio.

Para este estudio se reclutaron pacientes que iniciaron tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina en el tiempo comprendido del 1 de enero del 2020 al 1 de enero del 2021 para así poder cumplir un tiempo de seguimiento de al menos 2 años después del último paciente reclutado.

Tiempo de ejecución

El estudio inició con la elección de tema y elaboración del protocolo en febrero del 2023 dando conclusión con el reporte final y resultados en febrero de 2024, teniendo un tiempo de ejecución de 1 año.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión.

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

Pacientes que recibieron tratamiento con Alemtuzumab o Cladribina

Criterios de exclusión.

- Pacientes con EMRR con otro tratamiento distinto a ALEMTUZUMAB o CLADRIBINA
- Fenotipo de EM diferente a EMRR
- Pacientes Embarazadas

Criterios de eliminación.

- Perdida de seguimiento o información insuficiente para valorar la intervención del paciente durante el tratamiento.
- Datos incompletos en el expediente clínico.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

Considerando que la eficacia de los medicamentos encontrada en las publicaciones en nuestros pacientes es aproximadamente del 85%, utilizamos una fórmula para estimar una proporción con un nivel de confiabilidad del 95% y un margen de error de 0.1:

$$n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 pq}{\epsilon^2} \rightarrow \frac{(1.96)(1.96)(0.85)(0.15)}{(0.1)(0.1)} = 48.9$$

Donde:

- $Z_{\frac{\alpha}{2}}$: Valor crítico para un nivel de confianza del 95%.
- p : La proporción esperada de la característica de interés en la población.
- $q = 1 - p$
- ϵ = El margen de error.

Redondeando hacia arriba se obtiene un tamaño muestral mínimo requerido de 49 pacientes.

Descripción operacional de las variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento,	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Concepto que distingue entre hombre y mujer. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Grado de discapacidad	Déficit neurológico secuela de evolución propia de la enfermedad evaluado con la EDSS con las siguientes puntuaciones 0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5.5,6,6.6,7,7.5,8,8.5,9,9.5,10. Entre mayor sea el número mayor es el grado de discapacidad. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento, al inicio del tratamiento y al final del tratamiento.	Cuantitativa ordinal	EDSS
Tasa anualizada de brotes	Número de brotes que se presenta en 1 año. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento, al inicio del tratamiento y al final del tratamiento.	Cuantitativa continua	Cuenta/año
Tiempo de tratamiento con ALEMTUZUMAB	Periodo durante el cual el paciente recibió tratamiento. Se toma de la historia clínica al inicio del tratamiento y al final del tratamiento.	Cuantitativa continua	Años
Tiempo de tratamiento con CLADRIBINA	Periodo durante el cual el paciente recibió tratamiento. Se toma de la historia clínica al inicio del tratamiento y al final del tratamiento.	Cuantitativa continua	Años
Tratamiento modificador de la enfermedad	Terapia para evitar la respuesta inflamatoria en EM. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento, al inicio del tratamiento y al final del tratamiento o finalización del estudio.	Cualitativa nominal	Alemtuzumab Cladribina
Efectos adversos	Reacciones no deseadas del uso de un medicamento. Se toma de la historia clínica al momento del reclutamiento, durante y al final del tratamiento o finalización del estudio.	Cualitativa nominal	Evento presentado

Técnicas y procedimientos para emplear.

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 registraron las variables indicadas previamente. La información recopilada fue posteriormente ingresada en el software SPSS versión 29 (IBM Statistics) para llevar a cabo un análisis descriptivo. Se calcularon la media acompañada de la desviación estándar (DE), se determinaron los porcentajes para las variables cualitativas y se establecieron los intervalos de confianza pertinentes. Una vez finalizado el análisis, se procedió a redactar los resultados, los cuales fueron presentados junto con tablas que mostraban los hallazgos obtenidos. Finalmente, se redactó el trabajo final del estudio, esta redacción se realizó tomando como base los objetivos e hipótesis planteados en el protocolo. Posteriormente se incluyeron las conclusiones y recomendaciones correspondientes. Se da cierre al protocolo presentando de manera integral los resultados obtenidos.

Metodología de Análisis estadístico

La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 29 (IBM Statistics). Se empleó una metodología estadística que incluyó análisis descriptivo para resumir y caracterizar las variables cuantitativas, se calculó la media acompañada de la desviación estándar (DE) para las variables con distribución normal, asimismo, se calcularon los porcentajes para las variables cualitativas y los intervalos de confianza.

Aspectos Éticos y Legales

El valor científico y social radica en la justificación del proyecto. Considerando una investigación de sin riesgo al ser un estudio de tipo descriptivo y con base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, se siguen las recomendaciones del título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos siguiendo las recomendaciones del artículo 13 y 14 (En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar)., el presente estudio fue clasificado como una investigación sin riesgo (Título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción I), ya que la recolección de datos es mediante el expediente clínico, así como consulta y aplicación de encuestas por psicología con consentimiento informado previo firmado por el paciente (artículo 14, fracción V). Con respecto al sujeto contempla los artículos 13, 16 y 20 del mismo título y capítulo en el cual se establece: el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar¹; la protección de la privacidad del sujeto investigado. Se le proporcionará a los comités de ética en la investigación clínica el protocolo completo, así como el consentimiento informado y todo el material extra proporcionado a los participantes del estudio o que sea solicitado, cumpliendo la norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

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”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA” en los numerales 31 a 35.

Aspectos de Bioseguridad

Los datos se obtendrán del expediente electrónico y registro de infusiones. No existen riesgos para el paciente, los operadores ni el medio ambiente. El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas dentro del CMN “20 de noviembre” y las guías de práctica clínica correspondiente.

Conflictos de Interés

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

Involucrados y responsabilidades

Dra. Lilia Núñez Orozco. Jefa del Servicio de Neurología: Elección del tema y desarrollo de la idea, análisis de datos y reporte de informe final.

Elsa Edith Carreón Bautista, Residente del servicio de Neurología: Elección del tema y desarrollo de la idea, elaboración del protocolo, recolección de datos, análisis de datos y reporte de informe final.

Recursos y financiamiento

Recursos propios de los investigadores. Computadora con sistema de SIHA, registro de sala de infusiones y conexión a internet, así como los paquetes informáticos para realizar el análisis estadístico correspondiente e informe de resultados.

Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Elección del tema y desarrollo de la idea	Dra. Lilia Núñez, Dra. Edith Carreón	Febrero de 2023
Elaboración del protocolo	Dra. Elsa Edith Carreón Bautista	Marzo de 2023
Revisión y aprobación del protocolo	Miembros del comité institucional	Junio-diciembre de 2023
Recolección de datos	Dra. Edith Carreón	Julio- enero de 2023
Retroalimentación con la coordinación	Dra. Edith Carreón Comité institucional	Febrero de 2024
Análisis de datos	Dra. Lilia Núñez, Dra. Edith Carreón	Febrero de 2024
Reporte de informe final	Dra. Lilia Núñez, Dra. Edith Carreón	Febrero de 2024

RESULTADOS

Fueron incluidos 49 pacientes con EMRR que recibieron tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina. Se incluyó a toda la población disponible, no se excluyó ni eliminó a ningún paciente en el proceso.

Alemtuzumab

El total de pacientes incluidos en el grupo de Natalizumab fue de 16.

El análisis demográfico de los pacientes tratados con Alemtuzumab reveló un perfil caracterizado por una edad media al inicio del tratamiento de 39.13 años, con una variabilidad representada por una desviación estándar (DE) de 13.25 años. Predominó el sexo femenino, representando el 56% de los casos, mientras que el 44% correspondió al sexo masculino.

El tiempo promedio de duración con EM fue de 11.5 años, y el tiempo con TME fue de 9.8 años. El EDSS basal promedio fue de 4.5, con una DE de 1.5. Más de la mitad de los pacientes (81%) presentaban un nivel de discapacidad moderado o severo (EDSS > 3) al inicio del tratamiento. Se registró una media de 5.81 brotes previos al tratamiento con Alemtuzumab, con una DE de 3.92. La tasa anualizada de brotes previo a Alemtuzumab se registró en 0.72, con una desviación estándar de 0.56.

En cuanto al tratamiento previo, 7 pacientes (44%) habían recibido un solo TME antes de Alemtuzumab, mientras que 9 pacientes (56%) habían recibido dos o más tratamientos previos. Los tratamientos previos más comunes incluyeron Interferón beta 1b (31%), acetato de glatiramer (13%), y fingolimod (25%). La duración media del tratamiento con Alemtuzumab fue de 20.05 meses, con una desviación estándar de 7.85 meses. **Ver Tabla 1.** Respecto a los hallazgos durante el tratamiento con Alemtuzumab, la Tasa Anualizada de Brotes (TAB) después del tratamiento fue de 0. En relación con el Número de Dosis administradas, se encontró una media de 2.25 dosis. El EDSS posterior al TME mostró un promedio de 3.5 con una DE de 1.5 puntos. El 44% de los pacientes mantuvo un EDSS ≤ 3, mientras que el 56% presentó un EDSS > 3.

En cuanto a los efectos adversos durante la infusión, se observó que 6 pacientes (38%) no tuvieron reacción, y en 10 pacientes (63%) que sí presentaron reacción, esta fue leve. No se reportaron reacciones graves.

Respecto a los efectos adversos relacionados con el fármaco, hubo 11 reportes, siendo las infecciones respiratorias y urinarias las más comunes, con un 19% y 13% respectivamente, seguidas de eventos menos frecuentes como la linfopenia severa, la transaminasemia y la hiperbilirrubinemia. No se reportaron muertes relacionadas con Alemtuzumab.

Ningún paciente requirió cambio de TME. Solamente 3 pacientes (19%) presentaron lesiones nuevas en la IRM. El 75% de los pacientes alcanzaron NEDA-3 en el primer año, y el 88% al segundo año. Además, el 94% de los pacientes experimentó mejoría del NEDA después del tratamiento con Alemtuzumab. **Ver Tabla 2.**

Cladribina

El total de pacientes incluidos en el grupo de Cladribina fue de 33.

En cuanto al análisis demográfico de los pacientes tratados con Cladribina se demostró que la edad media al inicio del tratamiento fue de 35.70 años, con una DE de 10.83 años. Continuó el predominio del sexo femenino, representando el 55% de los casos. La duración media de la enfermedad fue de 7.91 años.

En cuanto al historial de la enfermedad, se registró una media de 5.55 brotes previos al tratamiento con Cladribina, con una DE de 3.30. La TAB previa fue de 1.66, con una DE de 2.07. El promedio del EDSS basal fue de 4.5, con una DE de 1.5. La mayoría de los pacientes (82%) presentaban un nivel de discapacidad moderado o severo (EDSS > 3) al inicio del tratamiento.

En cuanto al tratamiento previo, 5 pacientes (15%) no habían recibido ningún TME antes de Cladribina, mientras que 28 pacientes (85%) habían recibido al menos un tratamiento previo. Los tratamientos previos más comunes incluyeron Interferón beta 1b (30%), acetato de glatiramer (21%), y fingolimod (21%). La duración media del tratamiento con Cladribina fue de 20.70 meses. **Ver Tabla 3.**

Respecto a los hallazgos durante el tratamiento con Cladribina, la TAB después del tratamiento con TME fue de 0. La dosis total promedio por paciente (3.5 mg/kg) fue de 213.81 mg/kg. El EDSS promedio posterior a TME fue de 3.5, con una DE de 1.5 puntos. El 42% mantuvo un EDSS ≤ 3 y el 58% un EDSS > 3.

En relación con los efectos adversos relacionados con Cladribina, se presentaron en el 73% de los pacientes, siendo la linfopenia (51%) el más predominante. El 15% presentó linfopenia grado 1 (límites normales inferiores – 800/mm³), el 21% grado 2 (800-500/mm³), el 6% grado 3 (<500 -200 mm³) y el 9% grado 4 (< 200/ mm³). Otros efectos adversos registrados incluyeron infecciones respiratorias (3%) e infecciones urinarias (12%), con un bajo porcentaje de casos de herpes simple (6%). No se reportaron defunciones relacionadas con Cladribina.

Ningún paciente requirió otro TME después del tratamiento con Cladribina. Solo 2 pacientes (6%) presentaron nuevas lesiones en la IRM. El 67% de los pacientes alcanzaron NEDA-3 en el primer año, y esta cifra aumentó al 85% en el segundo año. Además, el 85% de los pacientes experimentaron mejoría del NEDA después del tratamiento con Cladribina. **Ver Tabla 4.**

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con Alemtuzumab

TOTAL DE PACIENTES		16
Edad	Media, (DE)	Intervalo de confianza
	39.13(13.25)	35.50-42.76
Género	%	
Femenino, n (%)	9.00 (56%)	39%-73%
Masculino, n (%)	7.00 (44%)	27%- 61%
Brotos previos a tratamiento	Media, (DE)	
	5.81(3.92)	4.14- 7.47
Tasa anualizada de brotes previo a TME	Media, (DE)	
	0.72 (0.56)	0.43-1.01
EDSS basal		
Media (DE)	4.47(1.35)	3.80-5.14
≤ 3, n (%)	3 (19%)	6.38% - 34.62%
> 3, n (%)	13 (81%)	65.38% - 93.62%
Duración de la enfermedad, media (DE), años	11.50(4.37)	9.71- 13.29)
Duración del tratamiento previo a TME en años, media (DE)	9.85(4.21)	7.77-11.93
TME previos	n (%)	
0	0	
1	7(44%)	24.95% - 63.05%
≥ 2	9 (56%)	36.95% - 75.05%
TME previo utilizado	n (%)	
Interferón beta 1 a	0	
Interferón beta 1 b	5 (31%)	15.77% - 46.23%
Acetato de glatiramer	2 (13%)	1.47% - 24.53%
Fingolimod	4 (25%)	10.97% - 39.03%
Dimetilfumarato	0	
Teriflunomida	2 (13%)	1.47% - 24.53%
Mitoxantrona	0	
Rituximab	0	
Azatioprina	0	
Ciclofosfamida	0	
Meses de tratamiento	Media, (DE)	
	20.05 (7.85)	(16.26,23.84)

DE desviación estándar, TME tratamiento modificador de la enfermedad, n Número

Tabla 2. Hallazgos durante tratamiento con Alemtuzumab		
TAB después de tratamiento	Media, (DE)	Intervalo de confianza
Media (DE)	0	
Nº de Dosis	Media, (DE)	
Media (DE)	2.25 (1)	1.70 - 2.80
Índice de progresión	Media, (DE)	
Media (DE)	0	
EDSS posterior a TME		
Media (DE)	3.5(1.5)	2.68 - 4.32
≤ 3, n (%)	7(44%)	24.30% - 63.70%
> 3, n (%)	9 (56%)	36.30% - 75.70%
Efectos adversos durante la infusión	n (%)	
NO	6 (38%)	19.32% - 56.68%
REACCIÓN INFUSIÓN LEVE	10 (63%)	44.32% - 81.68%
REACCIÓN INFUSIÓN SEVERA	0	
Efectos adversos	n (%)	
INFECCIONES RESPIRATORIAS	3(19%)	6.38% - 31.62%
INFECCIONES URINARIAS	2 (13%)	1.47% - 24.53%
VARICELA ZÓSTER	0	
HERPES SIMPLE	0	
TUBERCULOSIS	0	
HEPATITIS B	0	
NEOPLASIA	0	
EVC	0	
INFARTO MIOCARDIO	0	
LINFOPENIA SEVERA	1(6%)	0.7%-12.26%
NEUTROPENIA SEVERA	0	
TRANSAMINASEMIA	2(13%)	1.47% - 24.53%
HIPERBILIRRUBINEMIA	2(13%)	1.47% - 24.53%
TIROIDITIS	1(6%)	0.7%-12.26%
MUERTE	0	
Requirió otro TME	n (%)	
Nuevo TME	0	
Interferón b1-b	0	
Fingolimod	0	
Teriflunomida	0	
Ocrelizumab	0	
Acetato de Glatiramer	0	
Inmunoglobulina	0	
Ninguno	16 (100%)	
Lesiones nuevas en RM	n (%)	
	3(19%)	6.38% - 31.62%
NEDA-3	n (%)	
Primer año	12 (75%)	55.68% - 94.32%
Segundo año	14 (88%)	70.98% - 100%
Mejora de NEDA después de TM	n (%)	
SI	15(94%)	79.32% - 100%
NO	1 (6%)	0% - 20.68%

DE desviación estándar, TME tratamiento modificador de la enfermedad, n Número, TAB tasa anualizada de brotes, RM resonancia magnética

Tabla 3. Características clínicas y demográficas paciente con Cladribina

TOTAL DE PACIENTES		33
Edad	Media, (DE)	Intervalo de confianza
	35.70(10.83)	32.23 - 39.17
Género	n (%)	
Femenino, n (%)	18 (55%)	38.54% - 71.46%
Masculino, n (%)	15(45%)	28.54% - 61.46%
Brotos previo a tratamiento	Media, (DE)	
	5.55(3.30)	4.03 - 7.07
Tasa anualizada de brotes previo a TME	Media, (DE)	
	1.66 (2.07)	0.59 - 2.73
EDSS basal		
Media (DE)	4.5(1.5)	3.72 - 5.28
≤ 3, n (%)	6(18%)	8.54% - 27.46%
> 3, n (%)	27(82%)	72.54% - 91.46%
Duración de la enfermedad en años	Media, (DE)	
	7.91(3.63)	6.07 - 9.75
TME previos	n (%)	
0	5(15%)	5.52% - 24.48%
1	18(55%)	38.54% - 71.46%
≥ 2	10(30%)	17.46% - 42.54%
TME previo utilizado	n (%)	
Interferón beta 1 b	10(30%)	17.46% - 42.54%
Acetato de glatiramer	7(21%)	10.75% - 31.25%
Fingolimod	7(21%)	10.75% - 31.25%
Dimetilfumarato	0	
Teriflunomida	0	
Mitoxantrona	0	
Rituximab	0	
Natalizumab	4(27%)	4.52% - 24.48%
Meses de tratamiento	Media, (DE)	
	20.70(5.90)	18.24 - 23.16

DE desviación estándar, TME tratamiento modificador de la enfermedad, n Número

Tabla 4. Hallazgos durante tratamiento con Cladribina

TAB después de tratamiento con TME,	Media, (DE)	Intervalo de confianza
Media (DE)	0	0
Dosis Total (3.5 mg/kg)	Media, (DE)	
Media (DE)	213.81(84)	189.73 - 237.89
Índice de progresión	Media, (DE)	
Media (DE)	0	0
EDSS posterior a TME		
Media (DE)	3.5 (1.5)	2.72 - 4.28
≤ 3, n (%)	14(42%)	27.54% - 56.46%
> 3, n (%)	19(58%)	43.54% - 72.46%
Efectos adversos	n (%)	
Ninguno	9(27%)	14.52% - 39.48%
LINFOPENIA GRADO 1	5(15%)	7.16% - 22.84%
LINFOPENIA GRADO 2	7(21%)	11.75% - 30.25%
LINFOPENIA GRADO 3	2(6%)	(0.99%, 19.94%)
LINFOPENIA GRADO 4	3(9%)	(1.91%, 23.27%)
INFECCIONES RESPIRATORIAS	1(3%)	(0.14%, 15.45%)
INFECCIONES URINARIAS	4(12%)	3.68%, 27.60%
VARICELA ZOSTER	0	
HERPES SIMPLE	2(6%)	(0.99%, 19.94%)
TUBERCULOSIS	0	
HEPATITIS B	0	
NEOPLASIA	0	
NEUTROPENIA SEVERA	0	
TRANSAMINASEMIA	0	
HIPERBILIRRUBINEMIA	0	
MUERTE	0	
Requirió otro TME	n (%)	
Nuevo TME	0	
Interferón b1-b	0	
Fingolimod	0	
Teriflunomida	0	
Ocrelizumab	0	
Acetato de Glatiramer	0	
Inmunoglobulina	0	
Ninguno	0	
Lesiones nuevas en RM	n (%)	
	2(6%)	1.31% - 10.69%
NEDA-3	n (%)	
Primer año	22(67%)	50.23% - 83.77%
Segundo año	28(85%)	71.78% - 98.22%
Mejora de NEDA después de TME	n (%)	
SI	28(85%)	71.78% - 98.22%
NO	5(15%)	1.78% - 28.22%

DE desviación estándar, TME tratamiento modificador de la enfermedad, n Número, TAB tasa anualizada de brotes, RM resonancia magnética

DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e inflamatoria del sistema nervioso caracterizada por la pérdida de mielina en las neuronas y la disminución de oligodendrocitos. La patogénesis resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales. (1,2). Es típicamente diagnosticada en adultos entre 20-30 años y usualmente afecta funciones físicas, cognitivas, así como calidad de vida. No hay un tratamiento curativo para la esclerosis múltiple y las opciones terapéuticas actuales se centran en mitigar el riesgo de recaídas y la progresión de la discapacidad. La elección de los TME debe ser individualizado según los factores demográficos, características clínicas y actividad de la enfermedad, lo anterior ayuda a predecir la respuesta a tratamientos específicos. En términos de eficacia en EMRR Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab y Cladribina tienen la más alta eficacia (10-17). En este trabajo nos enfocamos en dos TME de alta eficacia los cuales son Alemtuzumab y Cladribina.

En el presente estudio en población mexicana se integró una cohorte de 49 pacientes con EMRR en tratamiento con Alemtuzumab y Cladribina en un periodo de 3 años. Se identificó un importante control de la actividad de la enfermedad y un bajo índice de efectos adversos en los pacientes que recibieron los TME, hallazgos similares a los reportados para el perfil de los fármacos. (18,25-29)

Con respecto a Alemtuzumab la Tasa Anualizada de Brotes (TAB) después del tratamiento se encontró un promedio de 0, indicando reducción de las recaídas en comparación con el estudio CARE-MS I, donde se observó un alto porcentaje libre de recaídas en 2 años. Cabe destacar que la significancia encontrada solamente es clínica. En cuanto al intervalo de dosis se administraron según los protocolos de administración establecidos en los estudios CARE-MS I y CARE-MS II, donde se administraron dos dosis en intervalos de 12 meses. El Índice de Progresión, así como el EDSS posterior al TME mostró resultados comparables con la literatura con una reducción significativa de la discapacidad. En relación con los efectos adversos durante la Infusión, se registró que el 38% de los pacientes no experimentaron reacción alguna, datos que reflejan una incidencia más baja de reacciones adversas en comparación con el estudio CARE-MS I y CARE-MS II, donde se reportaron reacciones asociadas a la infusión en aproximadamente el 90% de los pacientes. En cuanto a los efectos adversos relacionados con alemtuzumab, se observó que las infecciones respiratorias (19%) y urinarias (13%) fueron las más comunes los cuales son comparables con la literatura internacional. Sin embargo, nuestros reportes de tiroiditis y trombocitopenia autoinmunes son menor. En cuanto al NEDA, se evidenció que el 75% de los pacientes alcanzaron NEDA-3 el primer año y el 88% al segundo año, resultados consistentes con la reducción consistente en la actividad de la enfermedad observada en los estudios CARE-MS I y CARE-MS II. (58-60,71)

Respecto a la Cladribina el análisis mostró resultados consistentes con la literatura. Tanto el estudio CLARITY ⁽⁶³⁾ como nuestro estudio coinciden en demostrar la efectividad de la Cladribina en la reducción de la progresión de la enfermedad. En los estudios de Berardi et al. del 2019 y de Siddiqui, M. K et al. del 2018 ^(64.65) se observó reducción estadísticamente significativa en el riesgo de progresión de la discapacidad, nosotros encontramos que la mayoría de los pacientes mantuvieron un nivel de discapacidad estable o mostraron una mejora en el EDSS después del tratamiento con Cladribina afirmando su efectividad en nuestra población. Respecto a los efectos adversos los más comunes reportados son infecciones de vías respiratorias altas, cefalea y linfopenia, siendo esta última el efecto adverso más predominante. Se registraron resultados similares, con un alto porcentaje de pacientes experimentando linfopenia como el efecto adverso más común sin embargo este fue severo solamente en 9% de los pacientes, los cuales recuperaron niveles normales a los 6 meses de seguimiento. No se asociaron muertes durante el tratamiento con Cladribina. En cuanto al NEDA, se evidenció que el 67% de los pacientes alcanzaron NEDA-3 el primer año y el 85% al segundo año, estos hallazgos respaldan la eficacia y seguridad de la Cladribina en el tratamiento de la EMRR en nuestra población, con resultados consistentes en la reducción de la progresión de la enfermedad y una incidencia manejable de efectos adversos.

Estos resultados son alentadores y respaldan el uso continuado de Alemtuzumab y Cladribina como una opción terapéutica efectiva para pacientes con EMRR.

Limitaciones

Se trata de un estudio observacional, con limitaciones propias del tipo de análisis como lo son el sesgo de selección, dado que este estudio se basa en una muestra específica de la población, existe la posibilidad de que ciertos grupos estén subrepresentados o sobrevalorados. La generalización limitada donde los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones o contextos. Y por último al no permitir establecer relaciones causales no se pueden determinar relaciones de causa y efecto entre las variables analizadas.

Fortalezas:

A pesar de las limitaciones propias del tipo de estudio, la muestra utilizada es representativa de la población de interés, lo que aumenta la validez externa de los resultados. Al recopilar datos directamente de la población en estudio se proporciona una visión actualizada y contextualizada de los fenómenos analizados, así como, una exploración detallada de las características y comportamientos de la población estudiada, lo que puede generar información valiosa para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Este estudio sobre Alemtuzumab y Cladribina en población mexicana arrojó resultados significativos que respaldan su eficacia basándonos en la actividad clínica y radiológica, así como su seguridad en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR).

Ambos tratamientos demostraron ser efectivos en el control de la actividad de la enfermedad, evidenciado por una reducción clínicamente significativa de la Tasa Anualizada de Brotes (TAB) después del tratamiento, así como una disminución considerable en el número de recaídas. Además, se observó que el índice de discapacidad se mantuvo estable durante los primeros 2 años de tratamiento con ambas terapias.

A pesar de los efectos adversos asociados con ambos tratamientos, su frecuencia fue baja y manejable. Aunque algunos pacientes experimentaron efectos secundarios como infecciones respiratorias y urinarias, así como linfopenia, estos no comprometieron la seguridad ni la eficacia del tratamiento, lo que sugiere que tanto Alemtuzumab como Cladribina son opciones terapéuticas seguras para esta población.

La mayoría de los pacientes tratados con Alemtuzumab y Cladribina alcanzaron el estado NEDA-3 en los primeros 2 años de tratamiento, lo que indica una alta tasa de respuesta al tratamiento y una reducción significativa en la actividad de la enfermedad.

Estos hallazgos respaldan el uso de Alemtuzumab y Cladribina como opciones terapéuticas efectivas y seguras para el tratamiento de la EMRR en la población mexicana, alineándose con los objetivos planteados en el estudio y con los resultados reportados en otros estudios similares.

RECOMENDACIONES

Con base en los resultados obtenidos, se recomienda continuar el seguimiento de los pacientes que aún continúan con Alemtuzumab y Cladribina. Es crucial mantener una vigilancia estrecha de los efectos adversos relacionados con estos tratamientos, especialmente las infecciones y la linfopenia. Se debe prestar especial atención a la detección temprana y al manejo adecuado de estas complicaciones para garantizar una gestión efectiva y segura de estos tratamientos en nuestra población. Se deberá dar seguimiento clínico a los pacientes los próximos años para evaluar la efectividad de los medicamentos en nuestra población a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 43. h
2. Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.
3. McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, 325(8), 765–779.
4. 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). Lynch, S. G., & Rose, J. W. (1996). Multiple sclerosis. *Disease-a-month: DM*, 42(1), 1–55.
5. Pender M. P. (2000). *Neurology*. 4: Multiple sclerosis. *The Medical journal of Australia*, 172(11), 556–562.
6. Siva A. (2006). The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(3), 333–338.
7. Kantarci O. H. (2019). Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 636–654.
8. Metz L. M. (2019). Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 670–688.
9. Willis, M. A., & Fox, R. J. (2016). Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(3), 785–798.
10. Liu, Z., Liao, Q., Wen, H., & Zhang, Y. (2021). Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 20(6), 102826
11. 11 Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., Zipp, F. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 96–120.
12. Stamatellos, V. P., & Papazisis, G. (2023). Safety and Monitoring of the Treatment with Disease-Modifying Therapies (DMTs) for Multiple Sclerosis (MS). *Current reviews in clinical and experimental pharmacology*, 18(1), 39–50
13. Bross, M., Hackett, M., & Bernitsas, E. (2020). Approved and Emerging Disease Modifying Therapies on Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4312.
14. Smith, A. L., Cohen, J. A., & Hua, L. H. (2017). Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(4), 952–960.
15. Simpson, A., Mowry, E. M., & Newsome, S. D. (2021). Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology*, 23(7), 19.
16. Li, H., Hu, F., Zhang, Y., & Li, K. (2020). Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of neurology*, 267(12), 3489–3498.
17. Liu, Z., Liao, Q., Wen, H., & Zhang, Y. (2021). Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 20(6), 102826.

18. Evan, J. R., Bozkurt, S. B., Thomas, N. C., & Bagnato, F. (2018). Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*, 18(3), 323–334.
19. Garnock-Jones K. P. (2014). Alemtuzumab: a review of its use in patients with relapsing multiple sclerosis. *Drugs*, 74(4), 489–504.
20. Riera, R., Porfirio, G. J., & Torloni, M. R. (2016). Alemtuzumab for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011203.
21. Havrdova, E., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Hartung, H. P., Fox, E. J., Giovannoni, G., Schippling, S., Selmaj, K. W., Traboulsee, A., Compston, D. A. S., Margolin, D. H., Thangavelu, K., Rodriguez, C. E., Jody, D., Hogan, R. J., Xenopoulos, P., Panzara, M. A., Coles, A. J., & CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 89(11), 1107–1116. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>
22. Coles, A. J., Cohen, J. A., Fox, E. J., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Havrdova, E., Schippling, S., Selmaj, K. W., Traboulsee, A., Compston, D. A. S., Margolin, D. H., Thangavelu, K., Chiriac, M. C., Jody, D., Xenopoulos, P., Hogan, R. J., Panzara, M. A., Arnold, D. L., & CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators (2017). Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*, 89(11), 1117–1126. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
23. Deeks E. D. (2018). Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS drugs*, 32(8),
24. Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg Sørensen, P., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., Greenberg, S. J., & CLARITY Study Group (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 362(5), 416–426
25. Berardi, A., Siddiqui, M. K., Treharne, C., Harty, G., & Wong, S. L. (2019). Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Current medical research and opinion*, 35(8), 1371–1378.
26. Siddiqui, M. K., Khurana, I. S., Budhia, S., Hettle, R., Harty, G., & Wong, S. L. (2018). Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current medical research and opinion*, 34(8), 1361–1371.
27. Inshasi, J. S., Alfahad, S., Alsaadi, T., Hassan, A., Zein, T., Mifsud, V. A., Nouri, S. I., Shakra, M., Shatila, A. O., Szolics, M., Thakre, M., Kumar, A., & Boshra, A. (2021). Position of Cladribine Tablets in the Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Expert Narrative Review from the United Arab Emirates. *Neurology and therapy*, 10(2), 435–454.
28. Robles-Cedeno, R., & Ramio-Torrenta, L. (2018). Cladribina en el tratamiento de la esclerosis multiple recurrente [Cladribine in the treatment of relapsing multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 67(9), 343–354.
29. Meuth, S. G., Bayas, A., Kallmann, B., Kleinschnitz, C., Linker, R., Rieckmann, P., & Mäurer, M. (2020). Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 21(16), 1965–1969.
30. Sellner, J., & Rommer, P. S. (2020). Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 19(4), 102492.
31. Rommer, P. S., & Zettl, U. K. (2018). Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(5), 483–498.

BIBLIOGRAFIA

- Langer-Gould, A., Popat, R. A., Huang, S. M., Cobb, K., Fontoura, P., Gould, M. K., & Nelson, L. M. (2006). Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of neurology*, 63(12), 1686–1691.
- Freedman, M. S., & Rush, C. A. (2016). Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(3), 761–784.
- Boyko, A., Therapontos, C., Horakova, D., Szilasiová, J., Kalniņa, J., Kolontareva, J., Gross-Paju, K., Selmaj, K., Sereike, I., Milo, R., Gabelić, T., & Rot, U. (2021). Approaches and challenges in the diagnosis and management of secondary progressive multiple sclerosis: A Central Eastern European perspective from healthcare professionals. *Multiple sclerosis and related disorders*, 50, 102778.
- Brown, F. S., Glasmacher, S. A., Kearns, P., MacDougall, N., Hunt, D., Connick, P., & Chandran, S. (2020). Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. *PloS one*, 15(5), e0233575.
- Jamebozorgi, K., Rostami, D., Pormasoumi, H., Taghizadeh, E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2021). Epigenetic aspects of multiple sclerosis and future therapeutic options. *The International journal of neuroscience*, 131(1), 56–64.
- Nicholas, R., Straube, S., Schmidli, H., Pfeiffer, S., & Friede, T. (2012). Time-patterns of annualized relapse rates in randomized placebo-controlled clinical trials in relapsing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(9), 1290–1296.
- Scott, T. F., & Bertha, N. (2020). The impact of multiple sclerosis relapses on worsening over the long term; insights in the treatment era. *Journal of the neurological sciences*, 413, 116773.
- Evan, J. R., Bozkurt, S. B., Thomas, N. C., & Bagnato, F. (2018). Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*, 18(3), 323–334.
- Havrdova, E., Horakova, D., & Kovarova, I. (2015). Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 8(1), 31–45.
- Berger, T., Elovaara, I., Fredrikson, S., McGuigan, C., Moiola, L., Myhr, K. M., Oreja-Guevara, C., Stoliarov, I., & Zettl, U. K. (2017). Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS drugs*,
- Jalkh, G., Abi Nahed, R., Macaron, G., & Rensel, M. (2020). Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines*, 9(1), 12.
- Rae-Grant, A., Day, G. S., Marrie, R. A., Rabinstein, A., Cree, B., Gronseth, G. S., Haboubi, M., Halper, J., Hosey, J. P., Jones, D. E., Lisak, R., Pelletier, D., Potrebic, S., Sitcov, C., Sommers, R., Stachowiak, J., Getchius, T., Merillat, S. A., & Pringsheim, T. (2018). Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(17), 789–800.

- Faissner, S., & Gold, R. (2018). Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS drugs*, 32(3), 269–287.
- Le Page, E., & Edan, G. (2018). Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Revue neurologique*, 174(6), 449–457.
- TaşKapilioĞLu Ö. (2018). Recent Advances in the Treatment for Multiple Sclerosis; Current New Drugs Specific for Multiple Sclerosis. *Noro psikiyatri arsivi*, 55(Suppl 1), S15–S20.
- Li, K. X., & Picheca, L. (2019). Second-Line Therapy for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.
- Lünemann, J. D., Ruck, T., Muraro, P. A., Bar-Or A., & Wiendl, H. (2020). Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 16(1), 56–62.
- AlSharoqi, I. A., Aljumah, M., Bohlega, S., Boz, C., Daif, A., El-Koussa, S., Inshasi, J., Kurtuncu, M., Müller, T., Retief, C., Sahraian, M. A., Shaygannejad, V., Slassi, I., Taha, K., Zakaria, M., & Sørensen, P. S. (2020). Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review. *Neurology and therapy*, 9(1), 55–66.
- Gholamzad, M., Ebtekar, M., Ardestani, M. S., Azimi, M., Mahmodi, Z., Mousavi, M. J., & Aslani, S. (2019). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 68(1), 25–38.
- Tanasescu, R., Ionete, C., Chou, I. J., & Constantinescu, C. S. (2014). Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomedical journal*, 37(2), 41–49.
- Xu, X., Chi, S., Wang, Q., Li, C., Xu, B., Zhang, J., & Chen, X. (2018). Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 25, 322–328.
- Andersen, J. B., & Magyari, M. (2020). Pharmacotherapeutic considerations in women with multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 21(13), 1591–1602.
- Repovic P. (2019). Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 655–669.
- Vargas, D. L., & Tyor, W. R. (2017). Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 65(5), 883–891.
- Washington, F., & Langdon, D. (2021). Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *Journal of neurology*, 10.1007/s00415-021-10850-w. Advance online publication.
- Freedman M. S. (2016). Multiple sclerosis: Is there a safe time to discontinue therapy in MS? *Nature reviews. Neurology*, 13(1), 10–11.
- Ontaneda, D., Tallantyre, E., Kalincik, T., Planchon, S. M., & Evangelou, N. (2019). Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 18(10), 973–980.