



BUAP

Facultad de Medicina
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Puebla,
Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho"
Instituto Mexicano del Seguro Social

"Respuesta al tratamiento con Mitoxantrona Vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE Del CMN Gral. de División Manuel Ávila Camacho."

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidades en **Medicina Interna**

Presenta:

Dr. Tetlalmatzi Azuara Enrique Isaac

Directores

Dra. Bertado Ramírez Nancy

Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo

Registro: R-2021-2101-055

H. Puebla de Z. diciembre 2021





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CET 002 2018073**

FECHA **Lunes, 07 de junio de 2021**

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Respuesta al tratamiento con Mitoxantrona vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE del CMN Gral. De División Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-2101-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSÉ ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21018
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 07 de junio de 2021

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

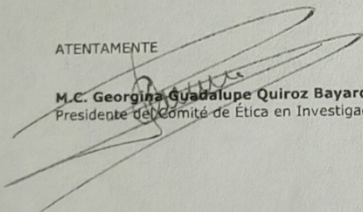
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Respuesta al tratamiento con Mitoxantrona vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE del CMN Gral. De División Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dra. Maria Rayo Juarez Santesteban
Dra. Nancy Bertado Ramirez

DE LA TESIS TITULADA:

Respuesta al tratamiento con Mitoxantina vs Rituximob
en pacientes con Esclerosis Multiple en el CMN Hospital de
Especialidades Puebla

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

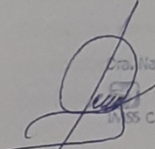
Jedalmatei Aurora Enrique Isaac

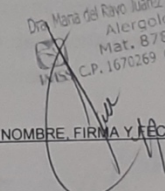
DE LA ESPECIALIDAD:

Medicine Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-045

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Dra. Nancy R. Bertado Ramirez
Neurología
Mat. 98383216
IMSS C.P. 4710294 C.E. 6384762
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dra. Maria del Rayo Juarez Santesteban
Alercologia
Mat. 8784612
IMSS C.P. 1670269 C.E. 3223881
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 31 de Agosto de 2021.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Enrique Isaac Tetlahmotzi Azuara, en mi
calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de
_____ de fecha _____ y estando
cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna, manifiesto
bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis
titulado Respuesta al tratamiento con Mitoxantrone vs
Rituximab en pacientes con Esclerosis múltiple en el
CMN Hospital de Especialidades Puebla

_____, el cual ha sido asesorado por el (los)
doctor

(es) Dr. Maria Roca Pérez Santiesteban y la Dra Nancy
Barcelo Ramirez en las instalaciones del Instituto Mexicano del
Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología,
resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé
contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos
de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en
consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del
Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se
reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro
Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que
mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi
participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Tetlahmotzi Azuara Isaac

Nombre y firma

Dedicatoria

A mis padres Ma. De Lourdes Azuara y Enrique Tetlalmatzi, por todo su amor y apoyo a mi educación, sin ustedes no habria llegado a donde estoy.

A mis maestros y asesores por su paciencia y por todas sus enseñanzas para culminar este proyecto.

A mi colega y amor Elvira Aguilar, por inspirarme durante estos últimos años y sobretodo por todo su amor que me iluminó en los momentos más difíciles.

Atte. Dr. Enrique Isaac Tetlalmatzi Azuara

Índice

Índice	7
Resumen	8
1. Introducción.....	10
1.1. Antecedentes generales.	10
1.2 Antecedentes Específicos.	41
Objetivo general.	46
2. Planteamiento del problema.	47
3. Justificación.....	48
4. Material y métodos.....	49
Tipo de estudio.	49
Pacientes.	49
Instrumentos.	49
Procedimientos.	50
5. Resultados.	52
6. Discusión.....	85
7. Conclusiones.....	92
8. Bibliografía.	94
9. Anexos	99

Resumen

Respuesta al tratamiento con Mitoxantrona Vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE Del CMN Gral. de División Manuel Ávila Camacho.

Dr. Tetlalmatzi Azuara Enrique Isaac¹, Dra. Bertado Ramírez Nancy², Dra. Rayo Juárez Santiesteban María del Rayo³

¹Residente cuarto año de Medicina Interna

²Médico adscrito al servicio de Neurología

³Médico adscrito al servicio de Alergología e Inmunología Clínica

^{1,2,3}Hospital De Especialidades Centro Médico Nacional Gral. De Div. “Manuel Ávila Camacho”, “Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla”

Correspondencia: dreitetla@gmail.com

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante, neurodegenerativa, y autoinmune del sistema nervioso central. Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) alteran su curso natural al disminuir los brotes y la discapacidad. Existen varios TME, los cuales se dividen en tres grupos: alta eficacia, moderada eficacia y modesta eficacia. Se reservan las terapias de alta eficacia para las formas graves, siendo Rituximab y Mitoxantrona fármacos de este grupo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio comparativo, observacional, longitudinal, ambilectivo, homodémico y unicéntrico, en el Hospital de Especialidades Puebla, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en tratamiento con Rituximab o Mitoxantrona de enero de 2018 a enero de 2021. Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión usando el programa SPSS. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité interno de ética.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes, 11 fueron tratados con MTX y 11 con RTX. Se tuvo una media de EDSS inicial de 5.54 ± 1.49 con MTX, y de 5.09 ± 1.74 con RTX. Posterior al tratamiento se presentó una EDSS final de 6.54 ± 1.29 con MTX, y de 5.86 ± 1.79 con RTX. La media de brotes en el primer y segundo año fue de 0.36 ± 0.67 y de 0.36 ± 0.5 con MTX. La media de brotes en el primer y segundo año fue de 0.52 ± 0.27 y 0.45 ± 0.68 con RTX.

Conclusión: En ambos grupos la progresión de la enfermedad persiste a pesar de la terapia ofrecida. Sin embargo, ambos medicamentos presentan un perfil de eficacia similar al disminuir el número de brotes de la enfermedad.

1. Introducción

1.1. Antecedentes generales.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), la cual representa la principal causa de incapacidad no traumática en adultos jóvenes (1,2).

La idea de que la EM es una esclerosis diseminada en placas se estableció hace aproximadamente 150 años; la demostración de la diseminación en espacio (lesiones en múltiples regiones del SNC) y el tiempo, constituyen la piedra angular de diagnóstico de la enfermedad (3). El primer caso reportado de EM en la literatura médica fue realizado por Charles-Prosper Ollivier d'Angers en 1824, al describir el caso de un hombre de 20 años que había desarrollado paraparesia y dificultad para la marcha, a la postre identificaría que las alteraciones se encontraban a nivel de la médula espinal. Posteriormente Robert Carswell en 1838 brindó la primera presentación patológica de la enfermedad, donde reportaba lesiones en la médula espinal, puente y la médula oblonga, tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris (4). Eventualmente significaría el marcador patológico de la EM, es decir, lesiones desmielinizantes que ocurren en la sustancia gris y en la sustancia blanca a nivel de corteza cerebral, tronco cerebral y médula espinal (1).

La causa subyacente de la EM permanece incierta, sin embargo, se sabe que es una enfermedad compleja; en donde múltiples genes aumentan su susceptibilidad (por ejemplo, el HLA DRB1), en relación con varios factores ambientales (entre los que destacan el déficit de Vitamina D y la infección por virus de Epstein-Barr) y el estilo de vida (siendo la obesidad y el tabaquismo los más importantes) que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (2,5). Se ha clasificado históricamente como una enfermedad autoinmune mediada por células T; sin embargo, el éxito de las terapias dirigidas hacia las células B ha desafiado el paradigma de las células T autoinmunes (5).

Las manifestaciones y el curso de la EM son heterogéneos; en la mayoría de los pacientes, se presenta como episodios reversibles de déficits neurológicos (conocidos como recurrencias) que duran días o semanas, sobretudo en fases

iniciales de la enfermedad. Con el tiempo, el desarrollo de déficit neurológico permanente y la progresión de la incapacidad se hace más evidente en fases avanzadas de la enfermedad (1). Es por eso que se le ha considerado como una enfermedad de dos etapas, con diferentes subtipos, en la que la inflamación temprana es responsable del subtipo remitente-recurrente y del Síndrome clínico aislado (SCA); y la neurodegeneración tardía, es la causa de una progresión sin recaídas, es decir, el subtipo secundariamente progresivo; sin embargo, una minoría de pacientes presenta una forma progresiva de la enfermedad desde el inicio, la cual es conocida como la forma primaria progresiva (1,5).

El diagnóstico está basado en demostrar las lesiones desmielinizantes en diferentes regiones del SNC (diseminación en espacio) o en el tiempo, lo cual se puede realizar mediante la evaluación clínica o mediante herramientas paraclínicas. La resonancia magnética (RM) tiene alta sensibilidad para identificar dichas lesiones; adicionalmente la RM es útil para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (1). Debido a que existe un mejor entendimiento de los procesos inmunológicos y neurobiológicos de la EM, hay un aumento en el número de tratamientos modificadores de la enfermedad que pueden sustancialmente reducir la actividad de esta y retrasar, al menos parcialmente, la progresión de EM, así como preservar la función residual (1,2,5).

Epidemiología.

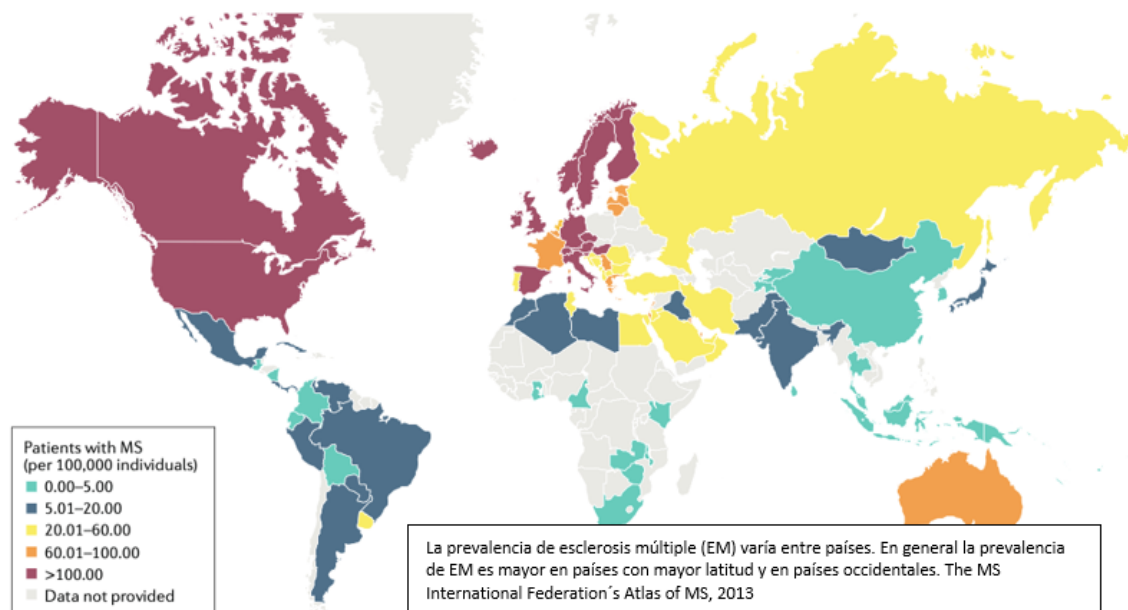
Entre los trastornos del sistema nervioso central, la EM es la principal causa de incapacidad no traumática en adultos jóvenes (1,2). Se sabe que la EM afecta más a mujeres que hombres. En una revisión sistemática de 28 estudios epidemiológicos se encontró que, de 1955 a 2000, la proporción estimada de incidencia de EM entre mujeres y hombres creció de 1,4:1 a 2,3:1 (6). Estudios posteriores hallaron que la relación de incidencia de mujeres a hombres está aumentando, principalmente por una incidencia cada vez mayor de EM en las mujeres (7,8,9); sin embargo, se desconoce la razón de esto (7). En un estudio de casos y controles de Creta se observó que, un aumento en la incidencia de EM en mujeres desde 1980 concordó con un cambio de población de las zonas rurales a las urbanas, y teorizó que los

factores ambientales que siguen a la urbanización pueden ser los factores desencadenantes del desarrollo de EM (10).

El número de personas con EM en el mundo se ha elevado. Se estima que ha incrementado de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013 y la prevalencia global fue de 20 en 2008 a 33 por 100 000 habitantes en 2013 (11).

La prevalencia de EM varía entre países (ver figura 1), se encuentra principalmente en individuos de ascendencia europea y es poco común en individuos asiáticos, negros, nativos americanos y maoríes. Las estimaciones de prevalencia oscilan entre 2 por cada 100.000 personas en Asia y 1 por cada 1.000 personas en los países occidentales, aunque se ha informado una prevalencia de 1 por cada 400 personas en algunos países con una latitud alta. De hecho, en muchos estudios, una mayor latitud se correlaciona con una mayor prevalencia e incidencia de EM, principalmente en Europa y América del Norte (1).

Figura 1. Prevalencia Mundial de la Esclerosis Múltiple



Fuente: Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet 2018; 391:1622–36.

La edad media de aparición de la EM se encuentra entre los 28 a 31 años en diversos estudios; y la enfermedad clínica suele manifestarse a los 15 y los 45 años, aunque el inicio clínico rara vez se presenta en los primeros años de vida o en la

séptima década de vida (12). En cuanto a las distintas variedades de EM, la variedad remitente recurrente posee una edad de inicio entre los 20 y los 35 años; y esta puede transformarse en EM secundaria progresiva a una edad media de 40 a 49 años. Mientras que la EM primaria progresiva típicamente inicia alrededor de los 40 años (1).

Bertado-Cortés y colaboradores en 2016 realizaron un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo, en un hospital en México de tercer nivel, donde se obtuvieron datos de 313 pacientes, 65.5 % mujeres, con edad promedio de 41 años. La media de edad de diagnóstico fue 32 años. De la variante clínica 3.4 % tuvo síndrome neurológico aislado (CIS), EM remitente-recurrente 82 %, EM secundaria progresiva 13.9 % y EM primaria progresiva 0.8 %. El 10 % de los pacientes tenía parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de EM. El 16 % tuvo ascendencia extranjera. El 27 % tenía hábito tabáquico (11).

Causas.

Existen factores ambientales, geográficos y genéticos que tienen un papel causal en la EM y potencialmente interactúan con factores de riesgo modificables. A continuación, se presentan diversos factores de riesgo que contribuyen a la etiología de la EM (5):

Factores ambientales. Los factores de riesgo mejor establecidos son la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) en la adolescencia y la edad adulta temprana, la exposición al tabaco por tabaquismo activo o pasivo, la falta de exposición solar, los niveles bajos de vitamina D y la obesidad durante la adolescencia (1,3), los cuales se muestran a continuación:

Infecciones: Las enfermedades autoinmunes, como la EM, están caracterizadas por la intolerancia hacia autoantígenos, por lo que se cree que existe un posible estímulo infeccioso del sistema inmunológico como factor desencadenante de la EM. Múltiples infecciones bacterianas y virales se han relacionado con la patogénesis de la EM. Los virus implicados incluyen algunos de los virus del herpes, virus de la influenza, paramixovirus y picornavirus (13). Algunos de estos virus pueden ocasionar mimetismo molecular, mientras que otros pueden interferir con

los mecanismos que restringen a las células autorreactivas. Esto se refleja en el modelo experimental de ratón de EM, la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), en donde se requieren antígenos de mielina específicos para inducir EAE en diferentes cepas de ratones (3). Los siguientes son también factores de riesgo infecciosos asociados:

El factor de riesgo mejor establecido es la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en la adolescencia y la edad adulta temprana, ya que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad (5). El mecanismo no se conoce del todo, pero se sospecha de un mimetismo molecular que lleva a la generación de anticuerpos y células T reactivas con actividad cruzada. A pesar de que los datos sugieren un mayor riesgo de EM con la infección por VEB, sigue siendo difícil establecer una relación causal directa (1).

Otra hipótesis propuesta es la de la higiene, la cual postula que la exposición múltiple a infecciones durante infancia, como suele ser el caso en regiones tropicales y subtropicales, reduce el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y alérgicas (5).

Factores geográficos. La incidencia y la prevalencia de la EM a nivel mundial varían geográficamente (14,15). Las áreas de mayor frecuencia en el mundo (es decir, una prevalencia de 60 por 100.000 o más) incluyen toda Europa, el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos, Nueva Zelanda y el sureste de Australia. En la mayoría de estas áreas, la prevalencia es mayor de 100 por 100.000; la tasa más alta notificada (300 por 100.000) se encuentra en las Islas Orkney. En los Estados Unidos, la prevalencia estimada es de 100 a 150 por 100.000, para un total de 300.000 a 400.000 personas con EM (15,16). Esta mayor incidencia que se observa en climas templados y en países con mayor latitud, probablemente se deba a los cambios estacionales en la exposición a la luz solar, el cual influye en los niveles de vitamina D, o tal vez por patógenos prevalentes en estas regiones, aunque también es posible una asociación genética (3).

Luz solar y vitamina D. La exposición al sol, principalmente la exposición a la radiación ultravioleta B, es el factor más determinante de los niveles de vitamina D

y suelen disminuir con el aumento de latitudes. Por lo tanto, se ha postulado que los niveles de vitamina D subyacen al "efecto latitud" en la prevalencia de la EM. Varios estudios establecen una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de desarrollar EM, así como una mayor actividad de la enfermedad (en términos de recaídas clínicas y actividad de la resonancia magnética), lo que indica un efecto protector de la vitamina D durante el curso de la enfermedad (1).

Otros. El riesgo asociado con el tabaquismo aumenta con la duración y la intensidad, y es más fuerte en los hombres que en las mujeres (5). La obesidad durante los primeros años de vida o en la adolescencia también puede ser un factor de riesgo como sugieren varios estudios y se asocia con un doble aumento del riesgo en hombres y mujeres (5,17). Por otra parte, aproximadamente el ochenta por ciento de las células del sistema inmune se encuentran en el tracto gastrointestinal y existe evidencia de que el microbioma de los pacientes con EM difiere del de los controles en individuos sanos, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el papel de las bacterias intestinales y su relación con el sistema inmune en pacientes con EM (18,19).

Factores Genéticos. Las personas con un familiar de primer grado afectado tienen un riesgo de 2 a 4% de desarrollar EM (en comparación con aproximadamente un 0,1% de riesgo en la población general), y la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30 a 50% (5). Estos estudios proporcionan evidencia de que los factores genéticos tienen un papel importante en el desarrollo de la EM (1). Se han identificado diversas variantes que codifican moléculas involucradas en el sistema inmunológico (los genes HLA en el cromosoma 6, incluidos los polimorfismos HLA-DRB1 y los polimorfismos en IL2 e IL7R) los cuales están asociados con un mayor riesgo de otros trastornos inmunitarios sistémicos. Estos polimorfismos en genes están implicados en la activación y proliferación de células T (como IL2 e IL7R), los cuales son características importantes de la enfermedad (1).

Patogénesis.

La EM es un trastorno heterogéneo, en el cual se han analizado diferentes teorías para explicar el mecanismo patogénico que subyace en esta enfermedad, sin embargo, estos no se comprenden aún del todo (20,21).

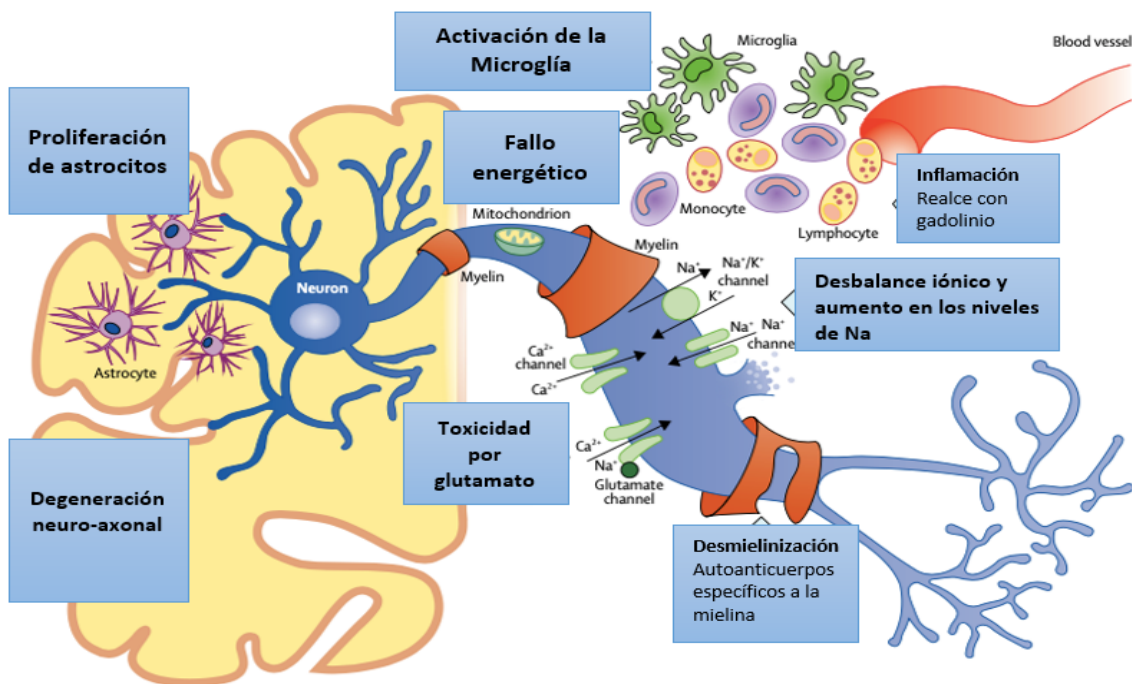
Los estudios genéticos y patológicos señalan que el sistema inmunológico adaptativo es un factor clave en la patogenia. Las células T y las células B son reclutadas selectivamente por antígenos diana específicos (autoantígenos) que solo se expresan en el SNC (5); tal y como se postulo en el modelo de ratón de esclerosis múltiple, la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE), de modo que se requieren antígenos de mielina específicos para inducir EAE en diferentes cepas de ratones (3), sin embargo, ningún antígeno específico ha sido confirmado hasta el momento (1,2,3,5). La generación de respuestas específicas de linfocitos T y linfocitos B requiere células presentadoras de antígeno (CPA) profesionales, como las células dendríticas (5). Los datos genéticos sugieren que la patogénesis de la EM comparte características con una gran variedad de enfermedades autoinmunes no relacionadas con el SNC, ya que, se han observado la participación, tanto de células T auxiliares (CD4 +) y citotóxicas (CD8 +) en las lesiones de EM. Las células T CD4 + están más concentradas en el manguito perivascular, lo que ocasiona la alteración de la barrera hemato-encefálica, caracterizada por el realce de gadolinio en la resonancia magnética; mientras que las células T CD8 + están ampliamente distribuidas dentro del parénquima (3).

Las respuestas inmunes patogénicas a los autoantígenos del SNC pueden iniciarse de dos formas: primero, el modelo intrínseco del SNC describe la hipótesis de que el evento inicial tiene lugar en el SNC, lo que lleva a la liberación de antígenos del SNC a la periferia. Por lo tanto, en el contexto de un entorno proinflamatorio, se genera una respuesta autoinmune que finalmente se dirige al SNC. En segundo lugar, el modelo extrínseco del SNC sugiere que el evento inicial tiene lugar fuera del SNC (p. ej., en el contexto de una infección sistémica) y conduce a una respuesta inmune aberrante contra el SNC. Ambos escenarios convergerán en un círculo de eventos perjudiciales: el daño tisular conduce a la liberación de antígenos a la periferia, lo que inicia nuevas respuestas inmunitarias en el tejido linfoide, seguido de la invasión de linfocitos en el SNC (5,22).

De igual manera, el sistema inmune innato, el cual consiste en células fagocíticas, también tiene un rol importante en el inicio y progresión de la enfermedad. Los macrófagos promueven la respuesta proinflamatoria de las células T y las células B, lo que causa daño tisular. La activación microglial temprana podría ser uno de los eventos iniciales en el desarrollo de lesiones de EM. Por último, cuando se activan las células microgliales, estas podrían contribuir a la patología de la enfermedad a través de la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, radicales libres y una mayor liberación de glutamato, lo que genera mayor citotoxicidad (3,5).

La triada de inflamación, desmielinización y la pérdida axonal y neuronal, son los principales mecanismos que ocasionan la sintomatología del paciente (ver figura 2). Entre estas características neuropatológicas, la pérdida axonal o neuronal, es particularmente relevante, debido a que es el principal mecanismo subyacente de la discapacidad neurológica permanente (22).

Figura 2. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple



Fuente: Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet 2018; 391:1622–36.

Las lesiones de EM comienzan con un manguito peri-vascular de tipo inflamatorio a base de mononucleares, particularmente células T y macrófagos que también infiltran la sustancia blanca vecina. Se daña la barrera hematoencefálica (BHE) en los sitios de inflamación, sin embargo, se conserva y queda indemne la pared vascular. También existe afectación del sistema inmunitario humoral; una proporción de linfocitos B infiltran el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen auto anticuerpos específicos de dicha sustancia y el complemento es activado. La desmielinización es característico de la enfermedad y provoca un desbalance iónico, al perderse los nódulos de Ranvier y el fenómeno de salto de onda, ocasionando aumento en los niveles de sodio axoplásmico, lo que incrementa la toxicidad por glutamato, y por ende daño al axón. Al presentarse daño axonal existe activación de la microglia, lo que conlleva un fallo energético mitocondrial a nivel del axón, ocasionando degeneración axonal. Conforme evolucionan las lesiones, existe proliferación prominente de astrocitos (gliosis). Por esa causa, la EM no es solo un trastorno que afecta la mielina, y se ha identificado cada vez más a las alteraciones neuronales como un factor fundamental que contribuye a discapacidad neurológica irreversible (3,5,22)

Clasificación.

Los principales fenotipos de la EM son los de afección remitente-recurrente y progresiva (1,2). El patrón y el curso de la EM se clasifican en varios subtipos clínicos (ver tabla 1), los cuales se manifiestan de diferente manera (23).

Tabla 1. Subtipos de Esclerosis Múltiple	
Síndrome clínicamente aislado (SCA).	Representa el primer episodio de EM. Es un episodio clínico monofásico con síntomas y hallazgos objetivos que reflejan un foco o evento desmielinizante inflamatorio multifocal en el SNC. Las presentaciones más frecuentes son: neuritis óptica unilateral aguda, mielitis parcial o síndrome del tronco encefálico, en ausencia de fiebre o infección.

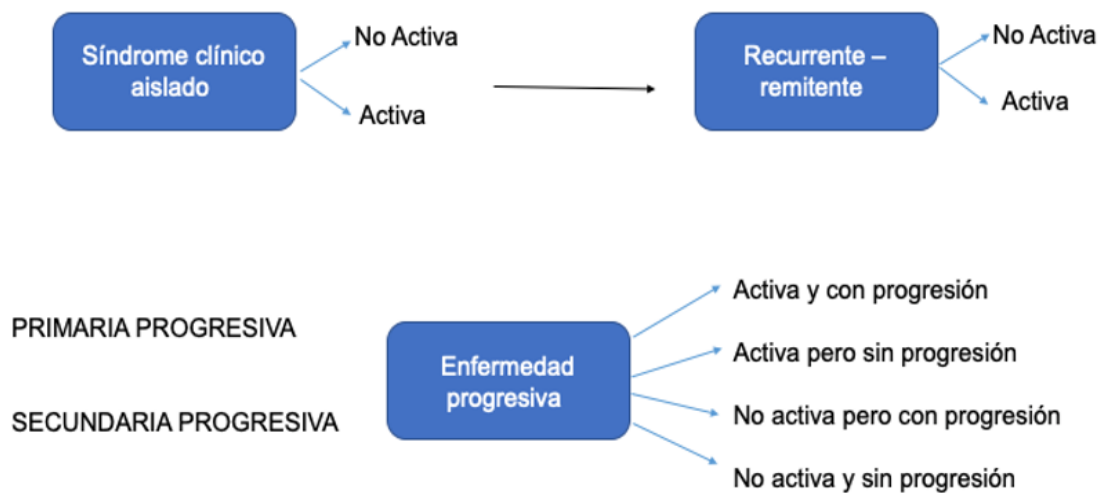
EM remitente recurrente.	Comprende el 85% de los casos de EM al inicio y se caracteriza por la presencia de brotes o recaídas clínicas con evolución de días o semanas. Con los ataques iniciales, frecuentemente hay recuperación parcial o completa en las siguientes semanas o meses. En el lapso intercrítico (entre los ataques) se mantienen estables las funciones neurológicas. Es más frecuente en mujeres.
EM secundaria progresiva.	Inicia en forma de EM remitente recurrente. Sin embargo, en algún punto la evolución clínica cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos. El riesgo de desarrollar EM secundaria es de 2% por año, lo que significa que la mayor parte de EM remitente recurrente finalmente evolucionarán a EM secundaria en un periodo que comprende entre 10 a 20 años.
EM primaria progresiva.	Representa alrededor del 15% de los casos. En este subtipo, los pacientes no experimentan ataques, sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad. Comparada con la EM remitente recurrente, la distribución por género es más equitativa presenta una edad promedio de presentación a los 40 años y la incapacidad se desarrolla rápidamente
Fuente: Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. <i>Neurology</i> . 2014;83(3):278–86.	

Estos fenotipos se modifican mediante la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo (24). La actividad de la enfermedad está determinada por recaídas clínicas (definidas como un empeoramiento de los síntomas previa y/o la evidencia de nuevos síntomas o signos), y por la evidencia en resonancia magnética de lesiones que realzan el contraste y /o lesiones nuevas o que aumentan de tamaño inequívocamente en las imágenes potenciadas en la secuencia T2 (23). La progresión de la enfermedad (definida como una mayor discapacidad neurológica) es un proceso que se mide independientemente de las recaídas y es característico de la EM progresiva primaria y secundaria, esta progresión es medida mediante la

Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) (ver anexo 1) (23–25).

Sin embargo, esta clasificación tradicional de la EM no capta adecuadamente el espectro clínico de la enfermedad, por lo que se han propuesto refinamientos a las descripciones tradicionales de los subtipos de EM. Lublin y colaboradores propusieron que se agreguen modificadores adicionales a las categorizaciones tradicionales, en miras de agregar información clínicamente relevante de la enfermedad. Específicamente, cada subtipo de EM debe incluir modificadores que transmitan información sobre la actividad de la enfermedad, es decir, si esta se encuentra activa o inactiva (por ejemplo, la evidencia de lesiones captantes de gadolinio en la RM); y la progresión de la misma, según la evaluación clínica y las imágenes seriadas por RM obtenidas (ver Figura 3) (23).

Figura 3. Descripción de los fenotipos de Esclerosis múltiple



Fuente: Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. Current Opinion in Neurology 2018; 31:752–9.

Cuadro clínico.

La presentación inicial de la EM varía según el territorio de las lesiones y el tipo de inicio de los síntomas (recurrente o progresivo) (26,27). Las características clínicas que apuntan a que la desmielinización es la causa de un episodio de este tipo incluyen:

- Edad menor de 40 años.
- Un inicio agudo o subagudo en horas o días.
- Déficit máximo dentro de las 4 semanas posteriores al inicio y remisión espontánea.

El inicio de la EM primaria progresiva por contraste se caracteriza por síntomas de progresión lenta (ver tabla 2), con mayor frecuencia una paraparesia asimétrica que evoluciona a lo largo de meses o años o, con menor frecuencia, una hemiparesia progresiva o ataxia cerebelosa o, muy raramente, insuficiencia visual o demencia (23,25).

Tabla 2. Síntomas comunes de la Esclerosis múltiple	
Topografía	Síntomas
Hemisferio cerebral	Hemiparesia faciobraquial Hemi-hipoestesia faciobraquial
Nervio óptico	Pérdida de la visión mono-ocular dolorosa
Tallo cerebral y cerebelo	Diplopía (oftalmoplejía internuclear) / Nistagmo Vértigo Ataxia del tronco, disimetría Temblor postural/ intencional Paresia facial Hipoestesia facial
Médula espinal	Hemiparesia, mono/ paraparesia Hipoestesia, disestesia, parestesia Disfunción urinaria o incontinencia fecal
Fuente: Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. Current Opinion in Neurology 2018; 31:752–9.	

Al valorar un paciente con sospecha de EM, es importante establecer el inicio y la evolución de sus síntomas y buscar síntomas neurológicos previos que podrían indicar un ataque anterior no reconocido y así ayudar a establecer el diagnóstico y el curso de la enfermedad (recidivante o progresiva). El examen neurológico es importante para localizar el sitio de compromiso en el SNC y puede proporcionar evidencia de otras lesiones (25).

Diagnóstico.

Como se mencionó anteriormente, el examen neurológico puede dejar ver hallazgos sólidos de eventos desmielinizantes previos o actuales en el sistema nervioso central, tales como, la neuritis óptica (p. Ej., Defecto pupilar aferente relativo, discromatopsia, pérdida visual), anomalías del movimiento ocular (p. Ej., Oftalmoplejía internuclear, nistagmo pendular), signos de la neurona motora superior (p. ej., espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski), ataxia, alteración de la marcha, pérdida hemisensorial o pérdida sensorial bilateral y / o parestesia en las extremidades debido a una lesión de la médula espinal (25).

El diagnóstico de EM requiere evidencia objetiva de lesiones en el SNC diseminadas en el tiempo (DIT) y el espacio (DIS), excluyendo siempre diagnósticos alternativos. Históricamente, la diseminación en el tiempo y el espacio se ha basado solo en los hallazgos clínicos, lo que requiere dos ataques separados con signos de dos o más lesiones (25,26). Utilizando los criterios de McDonald modificados 2017 (ver tabla 3), se puede realizar el diagnóstico de EM, tanto clínico, como imagenológico y mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo (23).

Tabla 3. Criterios de McDonald 2017	
Diseminación en espacio	Diseminación en tiempo
1. Evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica de un ataque	1. Al menos 2 ataques separados por un periodo de al menos 1 mes 2. Presencia simultánea de lesiones con realce de gadolinio y sin realce de gadolinio.

<p>previo que involucre una región diferente del SNC.</p> <p>2. Al menos 1 lesión en T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas de EM del SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Periventricular - Yuxtacortical - Infratentorial - Médula espinal 	<p>3. Una nueva lesión en T2 con realce de gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética.</p> <p>4. Presencia de bandas oligo-clonales (BOC) en el LCR.</p>
---	--

Fuente: van der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. JAMA Neurology 2018;75:1392–8.

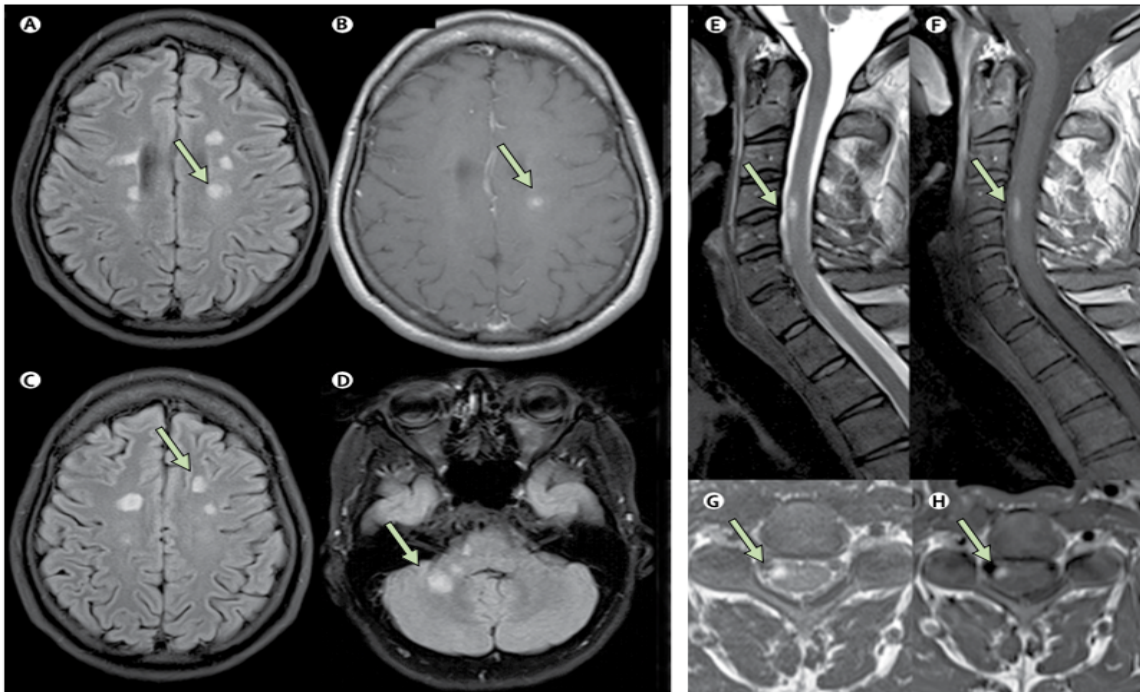
La adición más importante en estos criterios es que, permiten realizar el diagnóstico de EM cuando la RM cumple con criterios de DIS y con la presencia de bandas oligoclonales (OCB) en el LCR, incluso en ausencia de DIT en la RM. La otra gran diferencia es que no solo se pueden utilizar lesiones asintomáticas sino también sintomáticas para demostrar DIS y DIT en la RM. Además, las lesiones corticales pueden ser utilizadas para demostrar DIS (28).

a) Resonancia magnética (RM)

La RM es el instrumento de elección para apoyar el diagnóstico clínico de la EM (1,5). La utilidad diagnóstica de la RM es alta, con una sensibilidad de 87% y especificidad de 73%, para el requisito de los criterios de McDonald de DIS (25).

Las características principales de las lesiones en la RM que sugieren EM suelen ser de aspecto ovoideo y se encuentran en las regiones periventricular y yuxtacortical, el cuerpo caloso, las regiones infratentoriales (particularmente la protuberancia y el cerebelo) y la médula espinal, siendo estas últimas más frecuentes en región cervical (ver figura 4) (25,29).

Figura 4. Lesiones típicas de esclerosis múltiple en Resonancia magnética.



Fuente: Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2018; 391:1622–36.

Las lesiones periventriculares se disponen de forma característica en ángulo recto con el cuerpo calloso como si se esparcieran desde esta área; y cuando se ven en imágenes sagitales, forman el signo de los “dedos de Dawson”. Las lesiones de EM son hiperintensas en los estudios de densidad de protones y en secuencia de T2. Por el contrario, algunas lesiones, sobretodo en la EM de larga duración, son hipointensas en las imágenes ponderadas en T1 (los denominados agujeros negros); otros no son visibles en absoluto (28,29).

Cabe mencionar que, el uso generalizado de la RM significa que a veces se identifican hallazgos incidentales sugestivos de EM en personas que no presentan datos clínicos de la enfermedad, lo que se conoce como síndrome aislado radiológicamente (29). Las lesiones desmielinizantes que caracterizan al síndrome aislado radiológicamente deben diferenciarse de la enfermedad vascular cerebral de pequeños vasos y de las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca (25).

b) Análisis del Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

La punción lumbar es útil, sobretodo en casos inciertos, especialmente cuando se sospecha de EM primaria progresiva. Las anomalías del LCR incluyen pleocitosis leve de células mononucleares y aumento nivel de inmunoglobulina G sintetizada intratecalmente (30). Los antiguos criterios de diagnóstico de McDonald de 2010 no incluían el análisis del LCR para realizar el diagnóstico. Sin embargo, diversos estudios evaluaron el papel del LCR y la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el diagnóstico de EM. Ambos estudios demostraron que después de presentar un SCA, la tasa de conversión hacia EM fue mayor y en un intervalo de tiempo más corto en pacientes que presentaban BOC específicas del LCR. La demostración de BOC específicas del LCR fue particularmente útil en pacientes con una RM cerebral basal normal (23).

Actualmente el análisis de LCR puede usarse para establecer la DIT mediante la presencia de bandas de inmunoglobulina G o BOC (2). Un LCR positivo se basa en la demostración cualitativa de dos o más BOC específicas del LCR, es decir que sean diferentes a las encontradas en el suero sanguíneo (ver tabla 4). Por lo anterior, se necesitan muestras de LCR y de suero, para la confirmación de que las bandas oligoclonales son exclusivas del LCR (26).

Tabla 4. Patrones de bandas oligoclonales (BOC)	
Patrón 1 o patrón policlonal	No se identifican bandas individuales en el suero ni en el LCR. Presente en personas sanas.
Patrón 2 o patrón oligoclonal	Existen 2 o más BOC específicas en el LCR, lo que denota una respuesta intratecal aislada. Típico de EM.
Patrón 3 o patrón “mayor que”	Denota la existencia de bandas adicionales en el LCR, ausentes en el suero. Este patrón se puede observar en EM, pero también en infecciones del SNC.

Patrón 4 o “en espejo”	El patrón de BOC es idéntico a del suero. Traduce una respuesta oligoclonal sistémica con paso de inmunoglobulina del suero al LCR, por lo tanto, no existe producción intratecal.
Patrón 5 o monoclonal	Típico de las paraproteinemias.
Fuente: Nieto A, Anguiano O, Ordonéz G. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. Arch Neurocién (Mex). 2013;18(4):194–200.	

Para el diagnóstico de EM, se consideran como positivos los patrones 2 y 3 (31).

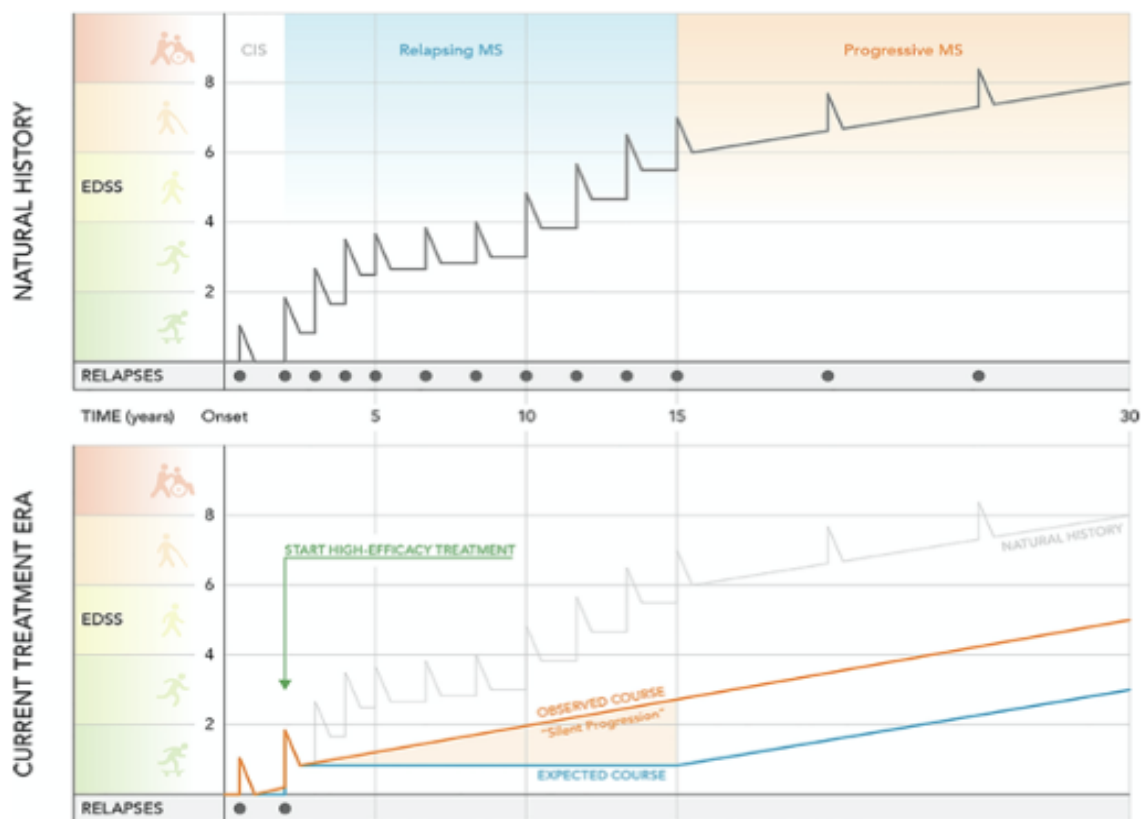
Tratamiento.

El tratamiento de la EM se puede dividir en tres vertientes principales:

- 1) Las terapias a largo plazo que se basan en los tratamientos modificadoras de la enfermedad, los cuales se utilizan para reducir la actividad de la enfermedad inflamatoria y sus consecuencias clínicas a largo plazo.
- 2) El tratamiento de las recaídas o brotes de la EM.
- 3) Los tratamientos sintomáticos utilizados para la mejora a corto plazo de los síntomas de la EM como la fatiga, el dolor y la espasticidad (1,5).

Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) alteran el curso natural de la EM mediante la supresión o modulación de la función inmunitaria (ver figura 5). Desempeñan actividad antiinflamatoria en la fase de recaída de la EM; por lo que reducen la tasa de recaídas, disminuyen la acumulación de lesiones en la RM y estabilizan, retrasan y mejoran la discapacidad en el paciente (30).

Figura 5. Historia natural de la EM vs Historia con TME en la EM



CIS: Síndrome clínicamente aislado. EDSS: Puntaje del estado de discapacidad extendido. SPMS: EM secundaria progresiva

Fuente: Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. American Journal of Medicine 2020; 133:1380-1390.e2.

Con el uso de TME altamente efectivas, los ataques se eliminan en la mayoría de los pacientes, sin embargo, se presenta la progresión insidiosa independiente de la actividad de recaída, denominada "progresión silenciosa", es ahora evidente durante la fase de recaída (32).

1. Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME)

a) Formas de EM remitente recurrente y Síndrome clínico aislado

Se debe dar un TME tan pronto como se haya identificado a un paciente con EM remitente recurrente o un SCA para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad (5). Se debe ofrecer interferón o Acetato de Glatiramer en paciente con SCA y/o imágenes anormales en la resonancia magnética en pacientes quienes no cumplan con los criterios de EM (33). El IFN β o el acetato de glatiramer son TME inyectables,

han sido las principales opciones de tratamiento de primera línea durante dos décadas, debido a sus excelentes perfiles de seguridad, pero también debido a su menor costo que los medicamentos más nuevos. Sin embargo, aunque estas terapias tienen un riesgo muy bajo de reacciones adversas graves a los medicamentos, solo tienen una eficacia clínica moderada y, a menudo, una mala tolerabilidad debido a los efectos adversos relacionados con la inyección, como síntomas similares a los de la gripe con IFN β e inflamación en el lugar de la inyección tanto con IFN β como con acetato de glatiramer, que con frecuencia cambian rápidamente de tratamiento (30).

Para la EM remitente recurrente activa, se puede escoger entre un amplio rango de fármacos aprobados (interferón beta-1b, interferón beta-1a subcutánea o intramuscular, peginterferon beta-1a, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetil-fumarato, cladribina, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab y Alemtuzumab), los cuales podemos dividir de acuerdo con su eficacia como: altamente efectivos, moderadamente efectivos y modestamente efectivos (ver tabla 5). El escoger entre uno u otro medicamento dependerá de los siguientes factores:

- Características del paciente y comorbilidades.
- Severidad/ Actividad de la enfermedad.
- Perfil de seguridad del medicamento.
- Accesibilidad del medicamento (33).

Tabla 5. Fármacos aprobados como terapias modificadoras de enfermedad					
Altamente Efectivos					
Nombre	Mecanismo de acción	Indicación	Frecuencia de administración	Eficacia	Eventos adversos
Ocrelizumab	Anti-CD 20 mAb (primera línea)	EMRR y EMPP (primera línea)	IV en infusión, cada 6 meses	EMRR: Reducción relativa en la tasa de recaídas anual, comparado con IFN-Beta- 1a: 47% EMPP: Reducción relativa a las 12 semanas de la progresión de la	Reacción relacionada a la infusión, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea,

				enfermedad comparado con placebo	infección por VHS
Natalizumab	Inhibidor de la integrina Alfa 4-Beta1	EMRR (segunda línea)	En infusión IV, cada 4 semanas	Reducción relativa en la tasa de recaídas anuales comparada con placebo: 68% Reducción relativa en la progresión de la enfermedad comparado con placebo: 42%	Fatiga y reacción alérgica
Alemtuzumab	Anti-mAb CD52	EMRR (primera línea)	En infusión IV, diario	Reducción relativa en la tasa de recaídas anual comparado con placebo: 49-69%.	Cefalea, rash, náusea y pirexia
Mitoxantrona	Intercalador de DNA	EMRR, EMSP (Segunda o tercera línea)	En infusión IV, cada 3 meses	Reducción relativa de las recaídas en comparación con placebo: 61%	cardiomiopatía, LMA

Moderadamente efectivos

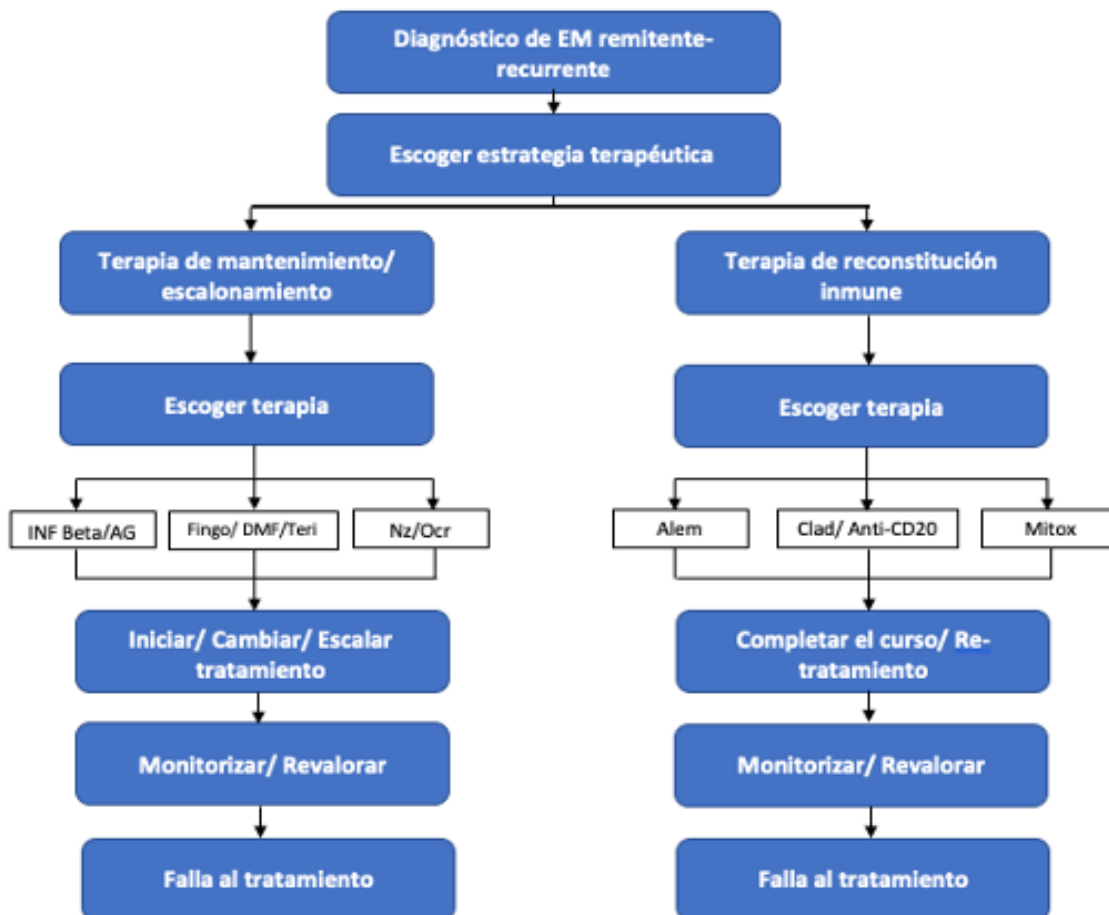
Nombre	Mecanismo de acción	Indicación	Frecuencia de administración	Eficacia	Eventos adversos
Fingolimod	Inhibidor de la Esfingocina-1 fosfato	EMRR (segunda línea)	Oral una vez al día	Reducción relativa en la tasa de recaídas anual comparado con placebo: 61%	Bradicardia, Bloqueo AV, edema macular, elevación de enzimas hepáticas
Dimetil-fumarato	Inhibidor de la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2)	EMRR (primera línea)	Oral 2 veces al día	Reducción relativa en la tasa de recaídas anuales comparada con placebo: 48-53%	Diarrea, náusea, dolor abdominal, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas
Cladribina	No del todo entendido	EMRR (segunda y tercera línea)	Oral, 4-5 días por 2 semanas	Reducción relativa en la tasa de recaídas anual comparado con placebo: 55-58%	Cefalea, linfopenia, nasofaringitis, infecciones del

					tracto respiratorio superior
Modestamente efectivos					
Nombre	Mecanismo de acción	Indicación	Frecuencia de administración	Eficacia	Eventos adversos
Teriflunomide	Inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa	EMRR (primera línea)	Oral una vez al día	Reducción relativa en la tasa de recaídas anual comparado con placebo: 29%	Nasofaringitis, cefalea, diarrea e incremento de enzimas hepáticas
Acetato de Glatiramer	No del todo comprendido	SCA, EMRR (primera línea)	Inyección Subcutánea, una o tres veces al día	Reducción relativa en la tasa de recaídas anuales comparada con placebo: 33%	Reacciones en el sitio de aplicación
Interferón Beta- 1a	No del todo entendido	SCA, EMRR (primera línea)	Inyección Subcutánea, 3 veces a la semana	Reducción relativa en la tasa de recaídas anuales comparado con placebo: 37%	Reacciones en el sitio de aplicación, rinitis, cefalea, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas
PegIFN- beta- 1a	No del todo entendido	SCA, EMRR (primera línea)	Inyección subcutánea cada 2 semanas	Reducción relativa en 12 semanas de la progresión clínica comparado con placebo: 39%	Reacciones en el sitio de aplicación, rinitis, cefalea, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas
IFN- Beta- 1b	No del todo entendido	SCA, EMRR (primera línea)	Inyección cutánea, diario	Reducción relativa en 12 semanas de la progresión clínica comparado con placebo: 31%	Reacciones en el sitio de aplicación, rinitis, cefalea, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas
Fuente: Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. American Journal of Medicine 2020;133:1380-1390.e2.					

La estrategia de tratamiento actual para la EM remitente recurrente es conocida como terapia escalonada (ver figura 6), y está respaldada por varias guías europeas y estadounidenses. La base este tipo de terapia es iniciar con un TME seguro, pero

moderadamente eficaz (ya sea con fármacos de moderada eficacia o de eficacia modesta), típicamente IFN β , acetato de glatiramer, teriflunomida o dimetil-fumarato, y cambiar a otro TME en pacientes con efectos adversos o a un TME más efectivo en aquellos pacientes con nuevas recaídas o lesiones por resonancia magnética. Por otra parte, en pacientes con enfermedad grave que no responden a los TME tradicionales, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas podría ser eficaz. Sin embargo, debido a la disponibilidad de TME más eficaces, estos fracasos del tratamiento son cada vez más raros y, en general, <1% de los pacientes con EM remitente recurrente son candidatos a trasplante (1).

Figura 6. Enfoque terapéutico



INF Beta: Interferón Beta. AG: Acetato de Glatiramer. Fingo: Fingolimod. DMF: Dimetil-fumarato. Teri: Teriflunomida. Nz: Natalizumab. Ocr: Ocrelizumab. Alem: Alemtuzumab. Clad: Cladribina. Mitox: Mitoxantrona
 Fuente: Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. European Journal of Neurology 2019; 26:27–40.

Existe otra estrategia de tratamiento, conocida como terapia de inducción o terapia de reconstitución inmune (ver figura 6), la cual se refiere a una fuerte intervención inmunológica (terapia con un medicamento de alta eficacia por vía intravenosa) que se inicia poco después de un diagnóstico confirmado en un paciente con factores de mal pronóstico (ver tabla 6) o en pacientes que presentan enfermedad rápidamente progresiva. Esta estrategia permite una rápida disminución de la inflamación asociada a la enfermedad, al eliminar las células T, las células B y las células mieloides y, posiblemente cambiar hacia una condición más benigna debido a un restablecimiento del sistema inmune, posteriormente puede ser seguido por el uso de terapias menos agresivas como mantenimiento si es necesario (1,5).

Tabla 6. Factores asociados con progresión de la enfermedad

1. Ambientales

- Tabaquismo
- Obesidad

2. Clínicos

- Sexo masculino
- Inicio de la enfermedad a mayor edad
- Inicio de la enfermedad con afección a vías eferentes
- Inicio de la enfermedad con afección multifocal
- Presencia de déficit cognitivo

3. Hallazgos de laboratorio

- Presencia de bandas oligoclonales en el LCR
- Niveles elevados de la subunidad ligera de neurofilamento

4. Hallazgos imagenológicos

- Alta carga lesional: Presencia de > 9 lesiones
- Presencia de lesiones en regiones infratentoriales
- Presencia de lesiones en médula espinal
- Presencia de nuevas lesiones en T2 en los primeros 5 años

Se considera como enfermedad rápidamente progresiva lo siguiente:

- Al menos seis meses de tratamiento y al menos una recaída en este periodo, al menos 9 lesiones en T2 y al menos una captante de gadolinio.
- Pacientes con evolución severa o rápida: dos o más recaídas discapacitantes en un año y una o más lesiones captantes de gadolinio o incremento significativo de la carga lesional respecto a una resonancia magnética previa (34).

Se considera fallo al tratamiento con lo siguiente:

- Presencia de alta carga lesional: Mayor o igual a 9 lesiones en la resonancia magnética de control.
- Aumento del índice de progresión (EDSS/ año de enfermedad) con terapia modificadora de enfermedad.
- Incremento en la tasa de recaídas anual (número de recaídas por año).
- Persistencia de actividad inflamatoria (2 o más lesiones captantes de gadolinio después de 6 meses de tratamiento) (34).

Sin embargo, a pesar de los beneficios de la terapia de inducción, una razón significativa para restringir el uso de TME altamente efectivos, es su perfil de seguridad. En conjunto, los TME inyectables más antiguos (como acetato de Glatiramer y los interferones) están asociados a efectos adversos menos graves. Por el contrario, los TME más nuevos suelen tener una mejor tolerancia, pero están asociados a efectos adversos más graves. Estos efectos incluyen infecciones del tracto respiratorio y urinario, reactivación del virus herpes y, la más grave de todas, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (1). En particular, la LMP, es una enfermedad neurológica desmielinizante originada por la destrucción de oligodendrocitos que produce la reactivación del virus John Cunningham (JC), se ha observado principalmente en pacientes que recibieron tratamiento con natalizumab, dimetil-fumarato y fingolimod. Para el tratamiento con natalizumab, el

riesgo de LMP se puede determinar analizando a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus John Cunningham (5). Otro efecto adverso de los TME más nuevos, es su actividad inmunosupresora sustancial, lo que ha propuesto que aumenta el riesgo de malignidad a largo plazo, aunque el riesgo exacto de esto aún es desconocido. El tratamiento con alemtuzumab se ha asociado con enfermedades autoinmunes; de estos, la enfermedad tiroidea es el efecto adverso autoinmunitario más común asociado con alemtuzumab y se encuentra en hasta un tercio de los pacientes (1). Además, antes de comenzar un TME, se deben considerar los riesgos teratogénicos en mujeres que desean un embarazo. De los medicamentos disponibles actualmente, el acetato de glatiramer es el único TME que se considera seguro de usar durante el embarazo (30).

b) Formas progresivas de la enfermedad

EM secundaria progresiva. El uso de spinimod, el cual es un modulador del receptor de esfingocina 1- fosfato, está aprobado para formas progresivas de EM, incluida la forma activa, es decir, pacientes con EM secundariamente progresiva que han tenido recaídas clínicas recientes o evidencia de lesiones de resonancia magnética nuevas o agrandadas. Ocrelizumab y cladribina también se pueden usar para pacientes con la forma activa (30). De igual manera, la guía delECTRIMS/ EAN recomienda el tratamiento con Mitoxantrona para pacientes con la forma activa de EM secundaria progresiva, tomando en cuenta su perfil de tolerabilidad y seguridad de este agente (33).

EM primaria progresiva. Ocrelizumab es el único TME aprobado como terapia para el manejo de la forma de EM primaria progresiva. La dosificación es la misma en cuanto a EM remitente recurrente. Ocrelizumab disminuye la progresión de la enfermedad en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, y mejora otros marcadores clínicos, así como, la actividad de la enfermedad evidenciada mediante resonancia magnética (30,33).

Al monitorear la respuesta al tratamiento en pacientes tratados con TME, se debe realizar una resonancia magnética cerebral generalmente dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento y compararla con una nueva resonancia

magnética realizada 12 meses después de comenzar el tratamiento. Lo que se monitoriza es la medición de lesiones T2 nuevas o que aumentan de tamaño (33).

2. Tratamiento para las recaídas o brotes de EM.

Se define como brote o recaída de EM aquel episodio clínico monofásico que presenta sintomatología referida por el paciente, acompañado de hallazgos típicos de la EM, que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el sistema nervioso central, que se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, en ausencia de fiebre o infección, precedido por al menos un mes de estabilidad clínica (26).

El objetivo del tratamiento del brote es acelerar la recuperación clínica, ya que no se espera ningún efecto sobre el pronóstico a largo plazo de la EM (1). El tratamiento más usado para un brote de EM son los corticosteroides en dosis altas. Los protocolos actuales incluyen tres a cinco días de metilprednisolona intravenosa con o sin reducción oral con prednisona. Sin embargo, se ha observado que, la administración oral de metilprednisolona en dosis altas, tienen una eficacia equivalente a la administración intravenosa. Las recaídas que no responden a los corticosteroides se pueden tratar con plasmaféresis (3 a 5 ciclos) o inmunoglobulina intravenosa (5).

3. Tratamiento sintomático.

A pesar de los numerosos TME que han sido aprobados, ninguno evita la progresión de la enfermedad de forma definitiva, por lo que, pacientes con EM presentan una gran variedad de problemas sintomáticos. La disfunción cognitiva, la depresión, la fatiga y el deterioro de la marcha son cada vez más comunes con la progresión de la enfermedad. La espasticidad, el temblor, la disfunción del esfínter y la disfunción sexual también pueden complicar la progresión de la enfermedad. De momento solo se cuentan con opciones de tratamiento sintomático (ver tabla 7) en miras de ofrecer una mejor calidad de vida al paciente con EM (35).

Tabla 7. Tratamiento sintomático

Síntoma de EM	Frecuencia en EM	Tratamiento no farmacológico	Tratamiento farmacológico
Espasticidad y espasmos	90%	Fisioterapia Terapia ocupacional	Baclofeno (10-120 mg VO e intratecal) Gabapentina (300-3600 mg/d) Clonazepam (0.25-2mg/d) Diazepam (6-15 mg/d) Inyección de toxina botulínica
Alteraciones en la marcha	80%	Dispositivos adaptativos Fisioterapia y estimulación eléctrica funcional	4- aminopiridina (Dalfamprimine) 20 mg/d
Dolor	86%	Manejo del dolor	Gabapentina (300-2400 mg/d) Pregabalina (150-600 mg/d) Duloxetina (20-120 mg/d) Amitriptilina (25-120 mg/d) Carbamazepina (100-1600mg/d)
Ataxia/ tremor	80%	Fisioterapia Terapia ocupacional Talamotomía Estimulación cerebral profunda	Carbamazepina (400-600 mg/d) Propranolol (40-240 mg/d) Topiramato (100-333 mg/d) Ondasentrón (8mg/d) Clonazepam (36 mg/d)
Disfunción del esfínter vesical	70-80%	Ejercicios del piso pélvico Estimulación eléctrica	Oxibutina Tolerodina Solifenacina Cloruro de trospio (40-60 mg/d) Desmopresina (hasta 20 mg)
Depresión	50%	Psicoterapia	Fluoxetina Sertralina Venlafaxina Citalopram
Fatiga	75%	Asesoramiento Ejercicio físico Psicoterapia	Modafinilo (200-400 mg/d) Armodafinilo Metilfenidato

		Higiene del sueño	
Disfunción cognitiva	40-70%	Rehabilitación cognitiva Ejercicio de atención y memoria	Lisdexamfetamina
Fuente: Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: What works, what does not, and what is needed. The Lancet Neurology 2015;14:194–207.			

Mitoxantrona y rituximab como terapias modificadoras de la enfermedad (TME)

Existen varios TME para la EM remitente recurrente, sin embargo, para las formas activas y rápidamente progresivas de la enfermedad se emplea la terapia de reconstitución inmune o de inducción, siendo la Mitoxantrona y el Rituximab fármacos aprobados para dicho tratamiento (30).

De acuerdo a la guía ECTRIMSS/EAM, la Mitoxantrona se encuentra aprobada para la forma de EM activa secundariamente progresiva (33); mientras que, el Rituximab se ha utilizado ampliamente para tratar la EM en algunos centros, sin embargo, los ensayos controlados aleatorizados que apoyan su eficacia para la EM son limitados (20), y de acuerdo con la guía ECTRIM/ EAN el medicamento aprobado, tanto para la forma remitente recurrente, como para formas progresivas de la enfermedad, es el Ocrelizumab (33).

1) Mitoxantrona.

La mitoxantrona es un derivado de antracenodiona, que pertenece a la clase de las antraciclina, como doxorubicina y daunorubicina.

Indicaciones de la mitoxantrona. Fue aprobada desde el año 2000 para su uso en formas agresivas de EM remitente recurrente y para las formas progresivas. Sin embargo, debido a sus efectos adversos tales como toxicidad cardíaca, mayor riesgo de insuficiencia ovárica, infertilidad masculina, aberraciones cromosómicas y leucemia promielocítica, la mitoxantrona no debería usarse para tratar EM a menos que los beneficios superen en gran medida los riesgos (36,37). Por tanto, el uso de

mitoxantrona se considera sólo como último recurso para los pacientes que tienen una EM que avanza rápidamente y donde han fracasado otras terapias (38).

Farmacocinética. En diversos ensayos, su vida media se ha informado en un amplio rango desde unos pocos minutos a más de 7 días, debido a tres concentraciones plasmáticas exponenciales: una rápida de 4.1 a 10.7 min, una intermedia de 30 min a 3 h y una larga de 8,9 h – 9 días. Se une en gran medida a las proteínas (78%) y se elimina principalmente por excreción biliar, lo que representa sólo el 6-11% de su aclaramiento, ya que el fármaco es secuestrado en diferentes tejidos, con un amplio volumen de distribución en el organismo (1000 a 4000 l / m²). La mitoxantrona persiste en los tejidos humanos durante períodos prolongados y se ha encontrado en el cuerpo más de 9 meses después de la exposición (36).

Farmacodinamia. Es un inhibidor de la topoisomerasa II, por lo que interfiere con la reparación del ADN; puede inhibir tanto la replicación de ADN, como la síntesis de ARN dependiente de ADN, al producir roturas de cadena simple y doble (36,38). En resumen, la mitoxantrona puede inhibir tanto células proliferativas como células no proliferativas, ya que su mecanismo de acción es independiente del ciclo celular. Por lo tanto, la mitoxantrona posee una gran acción inmunosupresora dirigida contra células inmunes proliferativas, es decir, inhibe la proliferación de células T, células B y macrófagos (36).

Dosificación y seguimiento. La dosis habitual de mitoxantrona es de 12mg /m² por administración intravenosa cada tres meses hasta una dosis máxima acumulada de 140mg /m². Se debe valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar la terapia y antes de cada dosis subsiguiente, y procurar mantenerla en ≥ 50 por ciento. Posteriormente, se deberían realizar pruebas cardíacas anuales, después del término de la terapia debido al alto riesgo de cardiotoxicidad tardía. Una revisión sistemática publicada en 2010 estimó que los riesgos de desarrollar disfunción sistólica, insuficiencia cardíaca y leucemia aguda eran del 12, 0,4 y 0,8 por ciento, respectivamente. En pacientes con cáncer que fueron tratados con mitoxantrona, la tasa de insuficiencia cardíaca se estimó en aproximadamente el 3 por ciento (39).

Los pacientes mayores de 50 años, los que padecen una discapacidad de larga duración y los que presentan una atrofia importante de la médula espinal pueden tener menos probabilidades de responder a una inmunosupresión intensa con agentes como la mitoxantrona que los pacientes sin estas características (38).

2) Rituximab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de primera generación, elaborado mediante la fusión de murino (roedor), dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B.

Indicaciones. El Rituximab se ha utilizado ampliamente para tratar la EM en algunos centros durante varios años, basándose en su excelente perfil de eficacia y seguridad en otras enfermedades autoinmunes tales como, Artritis Reumatoide y Lupus eritematoso sistémico (40). Sin embargo, los datos de los ensayos controlados aleatorios que apoyan la eficacia del Rituximab para la EM remitente recurrente son limitados, no obstante, los estudios no aleatorios y los ensayos positivos para el Ocrelizumab aumentan el grado de confianza para que el Rituximab sea usado (41).

Farmacocinética. La vida media del rituximab en intravenoso 2 x 1000 mg administrados por separación de 2 semanas es alrededor de 20 días, pero su disponibilidad depende del sexo, peso corporal y aclaramiento renal (41).

Farmacodinamia. Induce una reducción de aproximadamente un 90% de las células B circulantes dentro de los 3 días posterior a la infusión, provocando una disminución de todo el espectro de funciones de las células B, entre ellas la inmunoregulación de las células T, lo que explica la reducción de la actividad inflamatoria.

Efectos adversos. Dado su excelente perfil de seguridad en otras enfermedades autoinmunes, los efectos adversos son pocos. Estos incluyen reacciones a la infusión principalmente, hipogammaglobulinemia, infección, reactivación del virus de hepatitis B y neutropenia.

Se han descrito casos de LMP en pacientes tratados con Rituximab por otras indicaciones. Sin embargo, se desconoce si en realidad aumenta el riesgo de LMP,

ya que a menudo se utiliza en pacientes que tienen factor de riesgo subyacente de desarrollar LMP (40).

Dosificación y seguimiento. No existe una dosis validada como estrategia de tratamiento para enfermedad neuro-inflamatorias. Los dos regímenes más utilizados son:

- a) 375 mg/m² de superficie de área corporal dados una vez a la semana por 4 semanas
- b) Dos infusiones de 500-1000 mg administrados en un intervalo de 15 días. Seguidos de dos infusiones de 1000 mg. Siendo esta dosis la más utilizada en pacientes neurológicos.

El agotamiento casi completo de las células B ocurre tras una noche de la infusión y persiste durante 6 a 12 meses. Por lo tanto, cuando se planifica un tratamiento de mantenimiento, se dan cursos repetidos de intervalos de seis meses.

Muchos médicos usan sistemáticamente solo una infusión cada cierto periodo de tiempo (p. Ej., Dosis inicial de 2 gr, 1 gr una quincena y otro 1 gr la otra) 2000 mg IV, seguida de 1000 mg cada seis meses. Se ha utilizado terapia de mantenimiento durante dos o más años dependiendo de la respuesta clínica (40).

Se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 o 125 mg IV (o glucocorticoide equivalente) 30 minutos antes de cada infusión de rituximab y/o con un antihistamínico (p. Ej., Difenhidramina) 30 a 60 minutos antes de cada infusión de rituximab, para reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones a la perfusión. Las infusiones deben retrasarse si hay una infección activa hasta que la infección se resuelva (40,41).

Se sugiere someter a los pacientes a pruebas de detección del virus de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con Rituximab. De igual manera, se recomienda realizar pruebas de detección contra el virus de hepatitis C, tuberculosis y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). También se sugiere analizar una biometría hemática completa para analizar el subconjunto de linfocitos y neutrófilos, los niveles de inmunoglobulina (IgG, IgA e IgM) y un panel metabólico (40).

1.2 Antecedentes Específicos.

Existen múltiples estrategias para tratar la EM, con el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, se busca disminuir la progresión la enfermedad. Se reserva el uso de la terapia de inducción o de reconstitución inmune para las formas progresivas de la enfermedad; rituximab y mitoxantrona son dos fármacos aprobados para dicha terapia, sin embargo, no existen estudios que valoren la eficacia de ambos medicamentos de forma conjunta, pero si existen ensayos que valoran su eficacia por separado. A continuación, se muestran algunos estudios sobre mitoxantrona.

Vollmer T. y colaboradores en 2006 publicaron un estudio aleatorizado, simple ciego y de dos brazos en 6 centros norteamericanos, en donde se eligieron 40 pacientes con diagnóstico de EM remitente recurrente siendo aleatorizados para someterse un grupo a terapia de inducción con mitoxantrona (grupo M-AG) y el grupo control se le dio manejo con acetato de glatiramer (AG). El grupo M-AG (21 pacientes) recibió tres dosis de mitoxantrona a 12 mg /m² administradas como una infusión intravenosa en los meses 0, 1 y 2, posteriormente de un periodo libre de 2 semanas, comenzaron inyecciones subcutáneas diarias de 20 mg de AG. El grupo control (19 pacientes) recibió tratamiento con inyecciones diarias de 20 mg de AG durante todo el estudio de 15 meses. Objetivo primario: Describir la incidencia de efectos adversos mediante hemograma completo con los siguientes diferenciales: recuentos absolutos de linfocitos, neutrófilos absolutos y plaquetas; niveles de AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y glucosa; panel de electrolitos; y análisis de orina; y toxicidad cardiaca. Como objetivo secundario fue valorar el perfil de eficacia mediante la resonancia magnética, es decir, el número de lesiones potenciadas por gadolinio en las imágenes ponderadas en T1 en la resonancia magnética cerebral; y mediante cambios en el EDSS. Resultados: Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados. La inducción de M-AG produjo una reducción del 89% mayor (riesgo relativo (RR) = 0,11, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,04-0,36, p= 0,0001) en el número de lesiones que realzan gadolinio en los meses 6 y 9 y una reducción del 70% (RR = 0,30, IC del 95%: 0,11 a 0,86, p = 0,0147) a los 12 y 15 meses frente al

AG solo. Conclusiones: Se encontró que la inmunosupresión a corto plazo con mitoxantrona seguida de AG diario durante un máximo de 15 meses era segura y eficaz, con una disminución temprana y sostenida de la actividad de la enfermedad por resonancia magnética (42).

Krapf H. y colaboradores en 2002 publicaron un ensayo en Alemania, el cual fue multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, de tres brazos; en donde un total de 194 pacientes con deterioro de EM remitente recurrente o secundaria progresiva, fueron tratados con mitoxantrona 12 mg /m² (n= 34), mitoxantrona 5 mg /m² (n= 40) o placebo (n= 36) cada 3 meses durante un período de 2 años. Objetivo primario: Evaluar la actividad de la enfermedad mediante el número total de resonancias magnéticas con realce positivo de gadolinio por grupo. Objetivos secundarios: Evaluar la actividad de la enfermedad mediante: 1) el cambio en el número de lesiones que realzan Gd desde el inicio hasta los meses 12 y 24; 2) el cambio en el número de lesiones en las imágenes ponderadas en T2 desde el inicio hasta los meses 12 y 24; y 3) el cambio en las lesiones de resonancia magnética activa, a los 12 y 24 meses. Resultados: El grupo de mitoxantrona a dosis de 12 mg /m² no lograron alcanzar una diferencia significativa con el placebo según lo medido por el resultado primario de la resonancia magnética en el mes 12 (p= 0,431) y 24 (p= 0,065). Los objetivos secundarios de la resonancia magnética, en el grupo de 5 mg /m² de mitoxantrona influyó favorablemente en el número de lesiones realizadas con gadolinio solo en el mes 24 (p= 0,004), pero no en el mes 12 (p= 0,095). El grupo de mitoxantrona a dosis de 12 mg /m² redujeron el número de lesiones ponderadas en T2 en el mes 24 (p= 0,027) y mostraron una tendencia positiva en el mes 12 (p= 0,069), pero no en el grupo de mitoxantrona a dosis de 5 mg /m². En resumen, el número de lesiones de RM activas mostró una fuerte tendencia a la reducción en el grupo de mitoxantrona a dosis de 12 mg /m² sólo en el mes 24 (p= 0,054). Conclusiones: Aunque en el objetivo primario el número de RM con realce positivo de gadolinio no mostro diferencia en los meses 12 y 24 frente a placebo. El uso de mitoxantrona demostró reducir el número de lesiones en la resonancia magnética (43).

Millefiorini E. y colaboradores publicaron un estudio en 1997, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, simple ciego y controlado con placebo en Italia, en 51 pacientes con diagnóstico de EM remitente recurrente que tenían al menos dos brotes en los 2 años previos. Fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis de inducción de Mitoxantrona (27 pacientes) vs Placebo (24 pacientes). EDSS promedio en ambos grupos fue de 3.5. Objetivo primario: Evaluar la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad, confirmada mediante un aumento de al menos un punto en la escala EDSS. Resultados: Después de dos años de observación, hubo una reducción en la tasa de deterioro confirmado de un punto de la EDSS en el grupo de mitoxantrona, en comparación con el placebo (80%; $p = 0.02$). Sin embargo, cinco de los ocho pacientes con progresión confirmada en el primer año mejoraron posteriormente en su puntuación EDSS en el segundo año, lo que sugirió que la progresión confirmada a menudo es solo transitoria. No hubo diferencias en la puntuación media de la EDSS entre los grupos en ningún momento durante el estudio. No obstante, la tasa de exacerbación se redujo en el grupo tratado con Mitoxantrona en comparación con los controles a los 12 y 24 meses (66%; $p = 0,0002$). Conclusión: Se proporcionó evidencia de que la mitoxantrona reduce la tasa de ataque clínico en EM remitente recurrente. Sin embargo, faltan más estudios que demuestren evidencia de un efecto sobre la progresión de la enfermedad (44).

A continuación, se muestran algunos estudios que muestran la eficacia de rituximab. Cheshmavar, y cols. en 2020 realizaron un estudio abierto, aleatorizado, unicéntrico en Irán, en 84 pacientes con diagnóstico de EM secundaria progresiva, que fueron asignados para recibir Rituximab (43 pacientes) o Acetato de glatiramer (41 pacientes) por 12 meses. Objetivo primario: La disminución de la progresión de la enfermedad confirmada mediante el EDSS. Resultados: Completaron el estudio 73 pacientes (37 de RTX y 36 con AG), y según el análisis por protocolo, en el grupo de RTX, la EDSS aumentó de 3,05 (1,01) a 4,14 (0,91) después de 12 meses ($p < 0,001$). De manera similar, la EDSS media aumentó de 3,22 (1,20) a 4,60 (0,67) en el grupo de Acetato con Glatiramer después de 12 meses ($p < 0,001$).

Conclusiones: Tanto RTX como AG no lograron detener la progresión de la discapacidad en los pacientes con EM secundaria progresiva (45).

Honce y cols. en publicaron en 2019 un ensayo clínico abierto, unicéntrico, doble ciego en USA, Colorado, en 55 pacientes con diagnóstico de EM remitente recurrente y SCA, que fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis de inducción de Rituximab (28 pacientes) a dosis de 1000 mg en infusión vs Placebo (27 pacientes). Objetivo primario: La evidencia de no actividad de la enfermedad, definida como, aquellos pacientes sin presencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética, y aquellos pacientes sin progresión de la enfermedad usando el EDSS. Resultados: Al final del estudio, el 44,44% de los participantes que recibieron RTX demostraron no tener evidencia de actividad de la enfermedad frente al 19,23% de los participantes de Placebo ($p = 0,049$). El tratamiento fracasó para una proporción menor de participantes de RTX (37,04% de RTX frente a 69,23% de Placebo, $p = 0,019$), y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue más largo (23,32 meses de RTX frente a 11,29 meses de Placebo, con una $p = 0,027$). Menos participantes en el grupo de RTX tenían nuevas lesiones (25,93% de RTX frente al 61,54% de Placebo, $p = 0,009$) y había menos lesiones T2 nuevas (0,48 de RTX frente a 1,96 de Placebo, $p = 0,027$). Conclusión: La terapia de inducción con rituximab seguida de AG puede proporcionar una eficacia superior a corto plazo que la del AG sola en la EM recidivante, pero este beneficio disminuyó durante el período de estudio, por lo que se necesitan estudios más amplios para evaluar la sostenibilidad de los resultados (46).

Spelman T. y colaboradores en 2017 publicaron en Suecia un estudio comparativo, observacional, longitudinal, unicéntrico; en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM remitente recurrente desde abril de 2005 a noviembre de 2015, que recibieron tratamiento con rituximab (461 pacientes) o interferón beta (IFN- β) /acetato de glatiramer (AG) (922 pacientes). Objetivo primario: Evaluar la tasa de recaída anual (TRA), el tiempo hasta la primera recaída en el tratamiento y el tiempo hasta la interrupción del tratamiento. Resultados: El rituximab se asoció con una reducción en la TRA (0,003; intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,001, 0,009) en relación con IFN- β / AG (0,026; IC del 95% = 0,020, 0,033) ($p < 0,001$). La regresión

de EDSS desde el inicio fue mayor en el grupo de rituximab a los 12 y 24 meses. Conclusiones: El rituximab parece ser superior a los tratamientos modificadores de la enfermedad de primera generación con respecto al control de las recaídas y la tolerabilidad, mientras que la superioridad en los resultados de la discapacidad es menos clara (47).

Autor	No. de pacientes	Objetivo primario	Resultados	Conclusiones
Mitoxantrona				
Volmer T.	40 pacientes	Describir la incidencia de efectos adversos. Como objetivo secundario fue valorar el perfil de eficacia mediante actividad de la enfermedad valorada por resonancia magnética y cambios en el EDSS.	Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados. La inducción de M-AG produjo una reducción del 89% mayor (riesgo relativo (RR) = 0,11, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,04-0,36, p= 0,0001) en el número de lesiones que realzan gadolinio en los meses 6 y 9 y una reducción del 70% (RR = 0,30, IC del 95%: 0,11 a 0,86, p = 0,0147) a los 12 y 15 meses frente al AG solo.	Se encontró que la inmunosupresión a corto plazo con mitoxantrona seguida de AG diario durante un máximo de 15 meses era segura y eficaz, con una disminución temprana y sostenida de la actividad de la enfermedad por resonancia magnética.
Krapf H. y cols.	194 pacientes	Evaluar la actividad de la enfermedad mediante el número total de resonancias magnéticas con realce positivo de gadolinio por grupo.	El grupo de mitoxantrona a dosis de 12 mg /m2 redujeron el número de lesiones ponderadas en T2 en el mes 24 (p= 0,027) y mostraron una tendencia positiva en el mes 12 (p= 0,069).	El uso de mitoxantrona demostró reducir el número de lesiones en la resonancia magnética.
Millefiorini E. y cols.	51 pacientes	Evaluar la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad confirmada mediante un aumento de al menos un punto en la escala EDSS.	No hubo diferencias en la puntuación media de la EDSS entre los grupos en ningún momento del estudio. Sin embargo, la tasa de exacerbación se redujo en el grupo tratado con Mitoxantrona en comparación con los controles a los 12 y 24 meses (66%; p: 0,0002).	Se evidenció que la Mitoxantrona reduce la tasa de ataque clínico en EM remitente recurrente. Sin embargo, la evidencia de un efecto sobre la progresión de la enfermedad es ambigua.

Rituximab				
Cheshmavar, y cols	41 pacientes	Identificar la disminución de la progresión de la enfermedad, valorada mediante el EDSS.	La EDSS en el grupo de RTX aumentó de 3,05 (1,01) a 4,14 (0,91) después de 12 meses ($p < 0,001$); y en el grupo de AG aumentó de 3,22 (1,20) a 4,60 (0,67) en el grupo de Acetato con Glatiramer después de 12 meses ($p < 0,001$).	Tanto rituximab como AG no lograron detener la progresión de la discapacidad en los pacientes con EM secundaria progresiva.
Hounce y cols	55 pacientes	Identificar la no evidencia de actividad de la enfermedad, la cual fue definida como, aquellos pacientes sin presencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética; y también aquellos pacientes sin progresión de la enfermedad mediante el EDSS.	El 44,44% de los participantes que recibieron rituximab demostraron no tener evidencia de actividad de la enfermedad frente al 19,23% de los participantes de Placebo ($p = 0,049$).	La terapia de inducción con rituximab seguida de AG puede proporcionar una eficacia superior a corto plazo que la del AG sola en la EM recidivante, sin embargo, se necesitan más estudios.
Spellman T. y cols.	1383 pacientes	Evaluar la tasa de recaída anual (TRA), el tiempo hasta la primera recaída en el tratamiento y el tiempo hasta la interrupción del tratamiento.	El rituximab se asoció con una reducción en la TRA (0,003; intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,001, 0,009) en relación con IFN- β / AG (0,026; IC del 95% = 0,020, 0,033) ($p < 0,001$). La regresión de EDSS desde el inicio fue mayor en el grupo de rituximab a los 12 y 24 meses.	El rituximab parece ser superior a los tratamientos modificadores de la enfermedad de primera generación con respecto al control de las recaídas y la tolerabilidad

Objetivo general.

Por todo lo anterior, el objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta al tratamiento con Mitoxantrona vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Gral. de División Manuel Ávila Camacho Hospital de Especialidades Puebla.

2. Planteamiento del problema.

En la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, se cuentan con un número considerable de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, de los cuales un porcentaje presenta la variedad remitente recurrente de progresión rápida; así mismo en la unidad existen solo dos fármacos aprobados para tratar dicha variedad, esto debido a las pocas posibilidades de uso de medicamentos de alto costo y sumado a que una gran mayoría de los pacientes se encuentran en una actividad laboral productiva, el servicio de neurología se ha visto en la necesidad de brindar terapia de inducción con Rituximab y Mitoxantrona. Sin embargo, no se sabe que tratamiento presenta una mejor respuesta para la Esclerosis Múltiple de progresión rápida o discapacidad en más de dos sistemas funcionales. Por tal motivo se pretende demostrar qué terapia es mejor para la variedad de EM remitente recurrente en la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Pregunta de investigación.

- ¿Cuál es la mejor respuesta al tratamiento entre Mitoxantrona vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho?

3. Justificación.

Actualmente se han implementado numerosos tratamientos modificadores de la enfermedad para el manejo de la Esclerosis Múltiple, los cuales disminuyen la frecuencia de las recaídas o brotes y limitan la progresión de la enfermedad.

La Mitoxantrona es un inhibidor de la topoisomerasa tipo II, fue aprobado desde el año 2000 para las formas progresivas de esclerosis múltiple, y de acuerdo con la guía ECTRIM/ EAN, se recomienda solo para pacientes con EM activa secundaria-progresiva, teniendo en cuenta, la eficacia y específicamente el perfil de seguridad y tolerabilidad de este agente.

Por otro lado, el Rituximab es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra el antígeno CD20 en los Linfocitos B, lo que causa una reducción de las células B, por lo que se ha utilizado ampliamente para tratar la EM en algunos centros, debido a su eficacia y perfil de seguridad en otras enfermedades autoinmunes; sin embargo, los ensayos controlados aleatorizados que apoyan su eficacia para la EM son limitados, y de acuerdo con la guía ECTRIM/ EAN el medicamento aprobado, tanto para la forma remitente recurrente, como para formas progresivas de la enfermedad, es el Ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido, al igual que el Rituximab, contra el antígeno CD20 de los Linfocitos B.

En este hospital se cuenta con el servicio de Neurología, el cual lleva el tratamiento y seguimiento de múltiples pacientes con EM, y se ha visto en la necesidad de usar Rituximab y Mitoxantrona como terapias de inducción para tratar la variedad remitente recurrente de la enfermedad con progresión rápida, de acuerdo al perfil de seguridad y tolerabilidad de cada paciente, esto debido a la falta de otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

Esta investigación servirá para demostrar que tratamiento es mejor para la EM remitente recurrente al comparar Mitoxantrona y Rituximab, buscando mejorar la funcionabilidad del paciente en su vida diaria, y por lo tanto, disminuir costos a largo plazo por parte del instituto.

4. Material y métodos.

Tipo de estudio.

El estudio fue comparativo, observacional, longitudinal, ambilectivo, unicéntrico y homodémico.

Pacientes.

Esta investigación incluyó hombres y mujeres del servicio de Neurología de la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho con diagnóstico de esclerosis múltiple durante el periodo comprendido de enero de 2018 a enero 2021.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, entre 18 y 60 años con diagnóstico de esclerosis múltiple variedad remitente recurrente, en tratamiento con: Rituximab a dosis inicial de impregnación 2000 mg IV (1gr al mes), seguida de 1000 mg IV cada 6 meses; o Mitoxantrona a dosis de 20 mg cada 3 meses (dosis máxima acumulada 140 mg/m²).

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con Esclerosis Múltiple que hayan suspendido su tratamiento de Rituximab. Pacientes con Esclerosis Múltiple que hayan suspendido su tratamiento con Mitoxantrona. Pacientes con Esclerosis Múltiple variedad primariamente progresiva. Pacientes con Esclerosis Múltiple variedad secundariamente progresiva.

Los criterios de eliminación fueron pacientes con expedientes con datos incompletos y/o faltantes.

El diseño y tipo de muestreo fue determinístico, mientras que el tamaño de la muestra fue a conveniencia del investigador.

Instrumentos.

Los recursos humanos empleados consistieron en el personal médico, es decir, Asesor experto: Dra. Nancy Bertado Ramírez, médico de base adscrita al servicio de neurología de la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Se encargará del manejo de los pacientes y selección de casos. Asesor metodológico: Dra. María del

Rayo Juárez Santiesteban, médico de base adscrita al servicio de Alergología e Inmunología Clínica en la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Realizará el análisis de los datos y revisión del escrito final. Alumno investigador: Dr. Enrique Isaac Tetlalmatzi Azuara, residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna de la unidad médica de alta especialidad, hospital de especialidades, centro médico nacional Gral. de división Manuel Ávila Camacho. Se encargará de la recolección de datos del expediente.

En cuanto a los recursos materiales, consistieron en expedientes clínicos, material bibliográfico recopilado, hojas de recolección de datos, papelería, computadora, impresora y el paquete para análisis estadístico.

No se solicitó financiamiento para este estudio, no se tomaron muestras adicionales de sangre, ni estudios de laboratorio, no se requirieron citas extra, por lo cual no se consumieron recursos del paciente ni del hospital.

Procedimientos.

Se utilizó una hoja de recolección de datos clínicos, de acuerdo con la información obtenida de los expedientes clínicos de la UMAE “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla. Posteriormente se acudió a la consulta externa de Neurología de lunes a viernes de 08:00 hrs a 14:00 hrs, desde el 1ro de enero de 2020 al 30 de junio de 2021 para seleccionar los casos de pacientes en seguimiento por Esclerosis Múltiple variedad remitente recurrente. Se Revisaron los expedientes de los pacientes seleccionados y se procedió a llenar la hoja de recolección de datos. Se Corroboró que los pacientes seleccionados cumplieran con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Por último, se realizó el análisis estadístico de los datos de pacientes que cumplieron los criterios establecidos para la investigación.

Análisis descriptivo.

Los datos se analizaron por medio de pruebas estadísticas de dispersión y medidas de tendencia central con SPSS v21.0.

Aspectos éticos.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, para poder mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Esta investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

Es deber del médico investigador proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

Este estudio se realizará de acuerdo con las directrices de la declaración de Helsinki y el comité interno de ética. Por lo tanto, el presente estudio no implica ningún riesgo para los voluntarios dado que solo se tomaron datos del expediente clínico.

5. Resultados.

En el estudio realizado se incluyeron un total de 22 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple que cumplieron con todos los criterios de inclusión, de los cuales 11 se les dio tratamiento con Mitoxantrona y a los otros 11 se les brindó tratamiento con Rituximab.

Características demográficas.

Se incluyeron un total de 22 pacientes, de los cuales 59% fueron mujeres. Con una tasa de 6.9 hombres por cada 10 mujeres (ver tabla 8, gráfico 1). La media de edad fue de 39.7 ± 9.62 , con un 46% entre 30 y 39 años (ver tabla 9, gráfico 2).

Tabla 8. Género de los pacientes en estudio

Género	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Masculino	9	0.41	41%	0.69	6.9	10.48	$20.46 < 41 < 61.54$
Femenino	13	0.59	59%	1.44	14.4	10.48	$38.46 < 59 < 79.54$

Fuente: Hoja de recolección de datos.

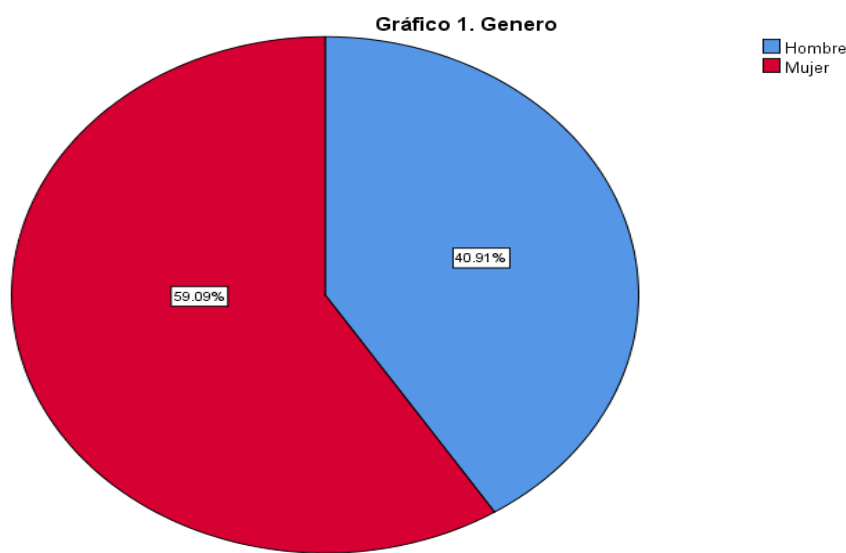
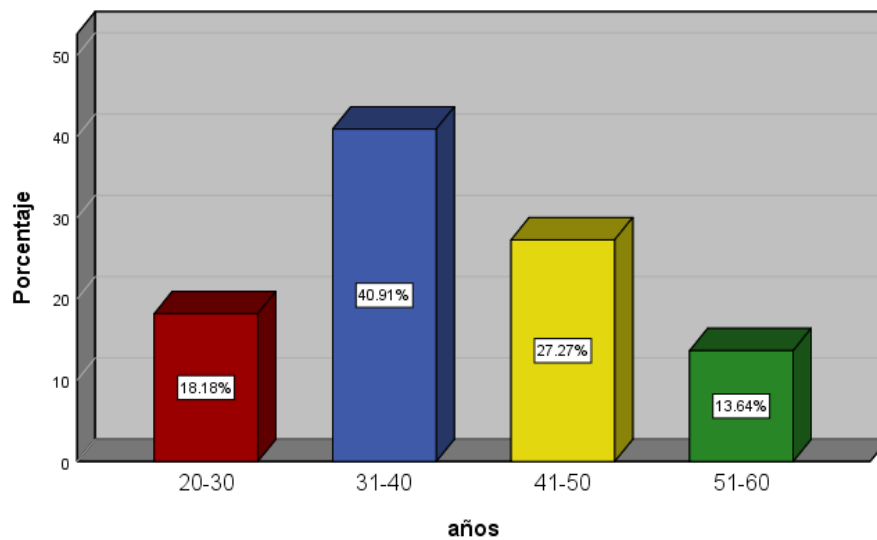


Tabla 9. Edad de los pacientes

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
22	39.77	39.00	9.62	92.66	20	59

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 2. Edad



Fuente: Hoja de recolección de datos

Fenotipo de la enfermedad de los pacientes.

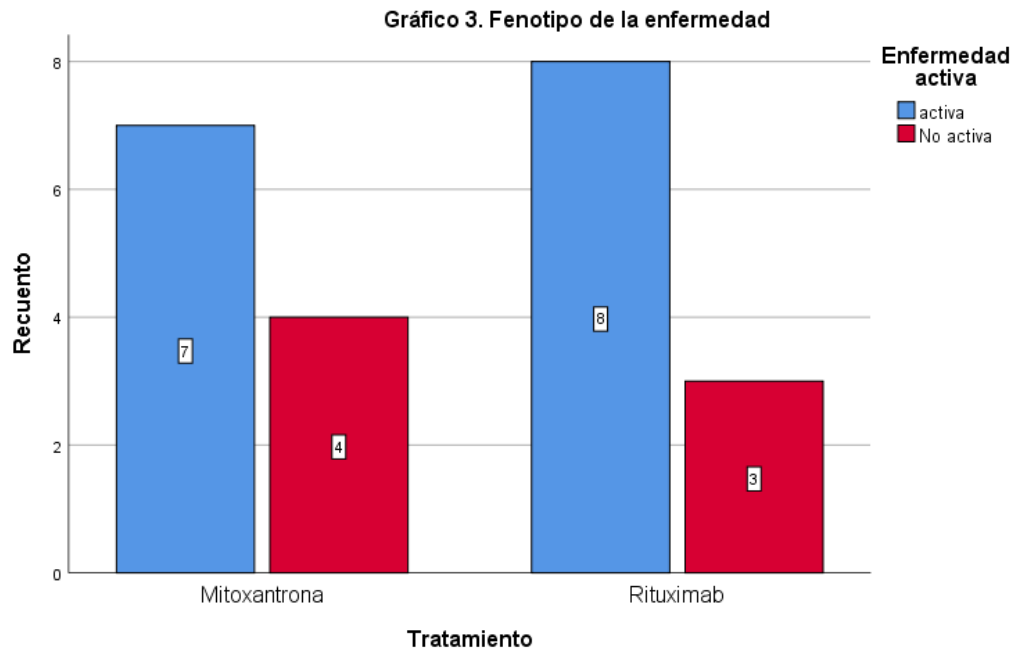
En cuanto al fenotipo de la enfermedad, se encontró que, 15 pacientes presentaban la enfermedad activa, con un porcentaje del 68%, de los cuales 7 se encontraban en el grupo de Mitoxantrona y 8 en el grupo de Rituximab; por otra parte, 7 pacientes presentaban la enfermedad no activa, con un porcentaje de 32%, de los cuales 4 se encontraban en el grupo de Mitoxantrona y 3 en el grupo de Rituximab. Con una tasa de 4.6 de enfermedad no activa por cada 10 pacientes con enfermedad activa (ver tabla 10, gráfico 3).

Tabla 10. Fenotipo de la enfermedad (Actividad de la enfermedad)

Fenotipo	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
----------	-----	------------	------------	-------	------	----	----

Activa	15	0.68	68%	2.14	21.4	9.94	48.52 < 68 < 87.48
No activa	7	0.32	32%	0.46	4.6	9.94	12.52 < 32 < 51.48

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

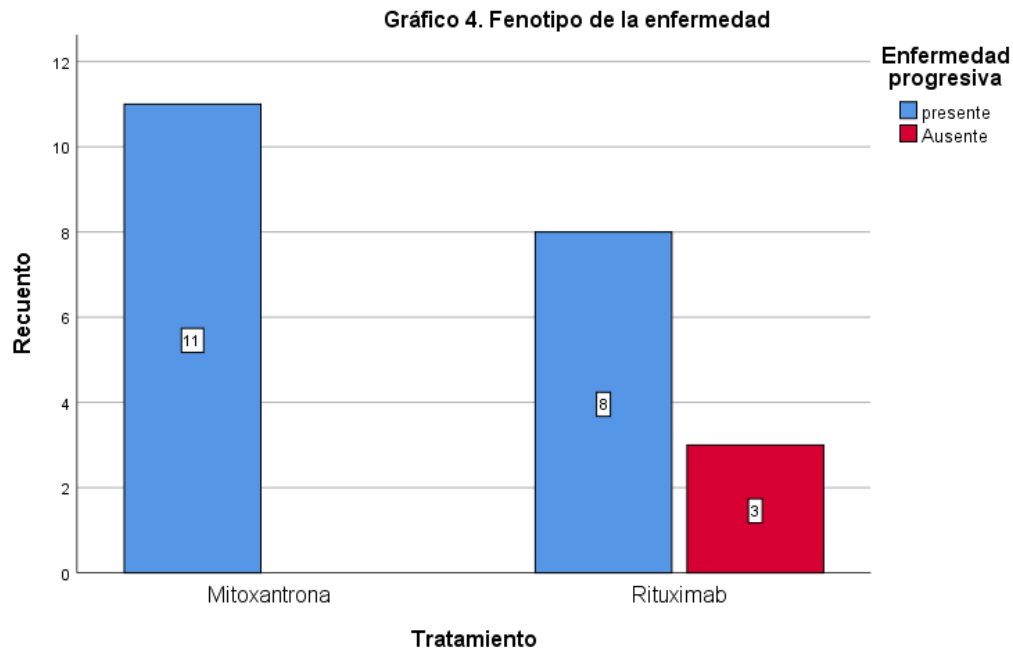
En cuanto a la progresión de la enfermedad, se encontró que, 19 de los pacientes presentaban progresión de la enfermedad, con un porcentaje del 86% del total de pacientes, de los cuales 11 se encontraban en el grupo de Mitoxantrona y 8 en el grupo de Rituximab; por otra parte, solo 3 pacientes no presentaban progresión de la enfermedad, con un porcentaje de 14% del total, de los cuales los 3 se encontraban en el grupo de Rituximab. Se presenta una tasa de 1.5 pacientes con enfermedad no progresiva, por cada 10 pacientes con enfermedad progresiva (ver tabla 11, gráfico 4).

Tabla 11. Fenotipo de la enfermedad (progresión de la enfermedad)

Fenotipo	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
----------	-----	------------	------------	-------	------	----	----

Progresiva	19	0.86	86%	6.33	63.3	7.39	71.52 < 86 < 100.48
No progresiva	3	0.14	14%	0.15	1.5	7.39	-0.48 < 14 < 28.48

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

EDSS inicial.

Se incluyeron 22 pacientes, de los cuales 11 se les dio tratamiento con Mitoxantrona y 11 con Rituximab. En el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media del EDSS inicial de 5.54 ± 1.49 con un mínimo de 3.0 y un máximo de 8.5 (ver tabla 12 y gráfico 5). Mientras que en el grupo de Rituximab, se tuvo una media del EDSS inicial de 5.09 ± 1.74 con un mínimo de 2.0 y un máximo de 7.0 (ver tabla 13 y gráfico 5).

Tabla 12. EDSS inicial (Grupo de Mitoxantrona)

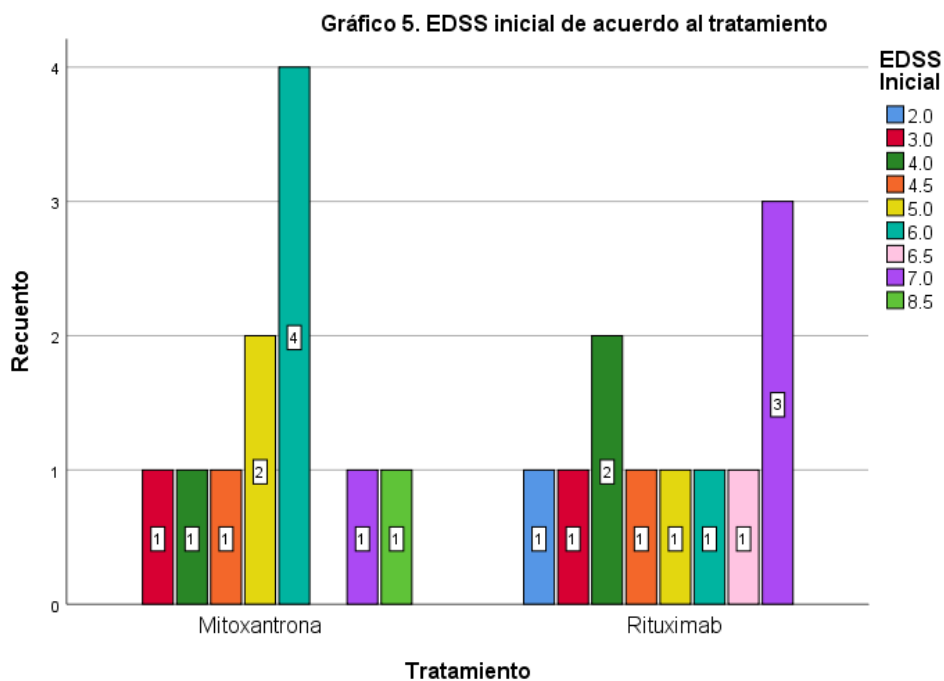
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	5.54	6.0	1.49	2.22	3.0	8.5

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 13. EDSS inicial (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	5.09	5.0	1.74	3.04	2.0	7.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

EDSS final.

Se incluyeron 22 pacientes, de los cuales 11 se les dio tratamiento con Mitoxantrona y 11 con Rituximab, con las dosis especificadas en los criterios de selección. En el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media del EDSS al final del tratamiento de 6.54 ± 1.29 con un mínimo de 4.0 y un máximo de 9.0 (ver tabla 14 y gráfico 6). Mientras que en el grupo de Rituximab, se tuvo una media del EDSS al final del tratamiento de 5.86 ± 1.79 con un mínimo de 3.0 y un máximo de 8.5 (ver tabla 15 y gráfico 6).

Tabla 14. EDSS final (Grupo de Mitoxantrona)

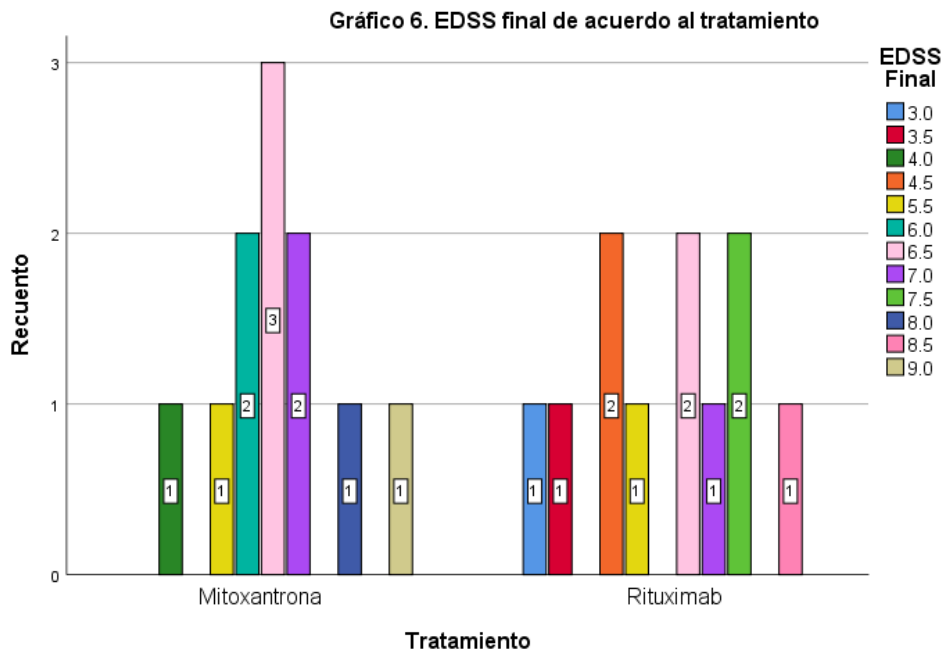
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	6.54	6.5	1.29	1.67	4.0	9.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 15. EDSS final (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	5.86	6.5	1.79	3.20	3.0	8.5

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Lesiones al inicio del tratamiento por RMN.

En cuanto al número de lesiones cuantificadas mediante RM al inicio del tratamiento, en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de lesiones iniciales de 17.45 ± 6.07 con un mínimo de 9 y un máximo de 33 (ver tabla 16 y gráfico 7).

Mientras, que en el grupo de Rituximab, se tuvo una media de lesiones iniciales de 13.55 ± 6.13 con un mínimo de 6 y un máximo de 25 (ver tabla 17 y gráfico 7).

Tabla 16. Número de lesiones iniciales por RMN (Grupo de Mitoxantrona)

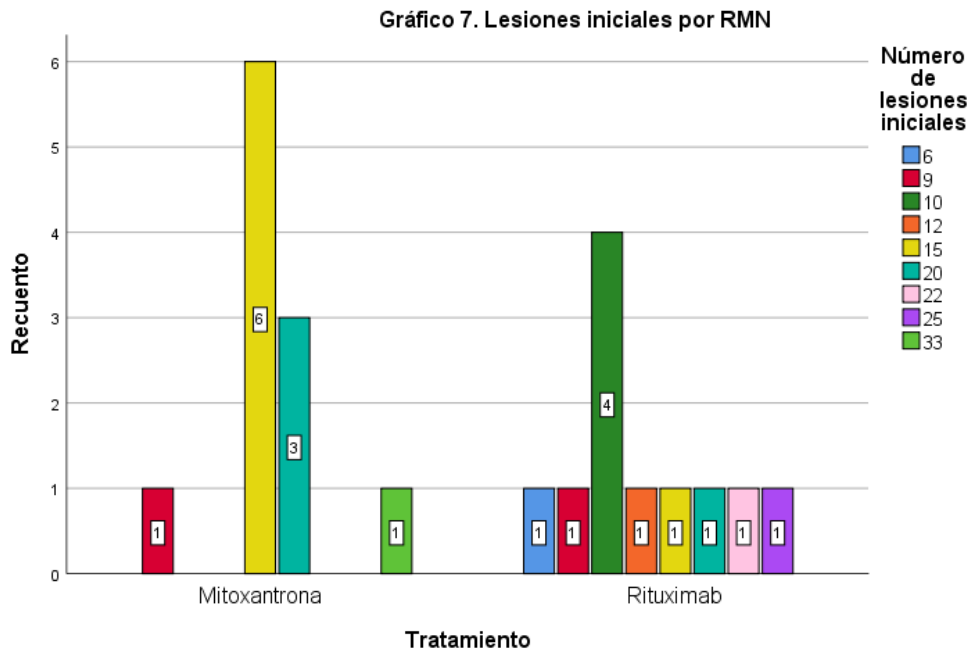
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	17.45	15	6.07	36.87	9	33

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 17. Número de lesiones iniciales por RMN (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	13.55	10	6.13	37.67	6	25

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Lesiones al final del tratamiento por RMN.

En cuanto al número de lesiones cuantificadas mediante RM al final del tratamiento, en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de lesiones finales de 19.82 ± 5.41 con un mínimo de 15 y un máximo de 33 (ver tabla 18 y gráfico 8). Mientras que, en el grupo de Rituximab, se tuvo una media de lesiones finales de 16.73 ± 7.59 con un mínimo de 9 y un máximo de 33 (ver tabla 19 y gráfico 8).

Tabla 18. Número de lesiones finales por RMN (Grupo de Mitoxantrona)

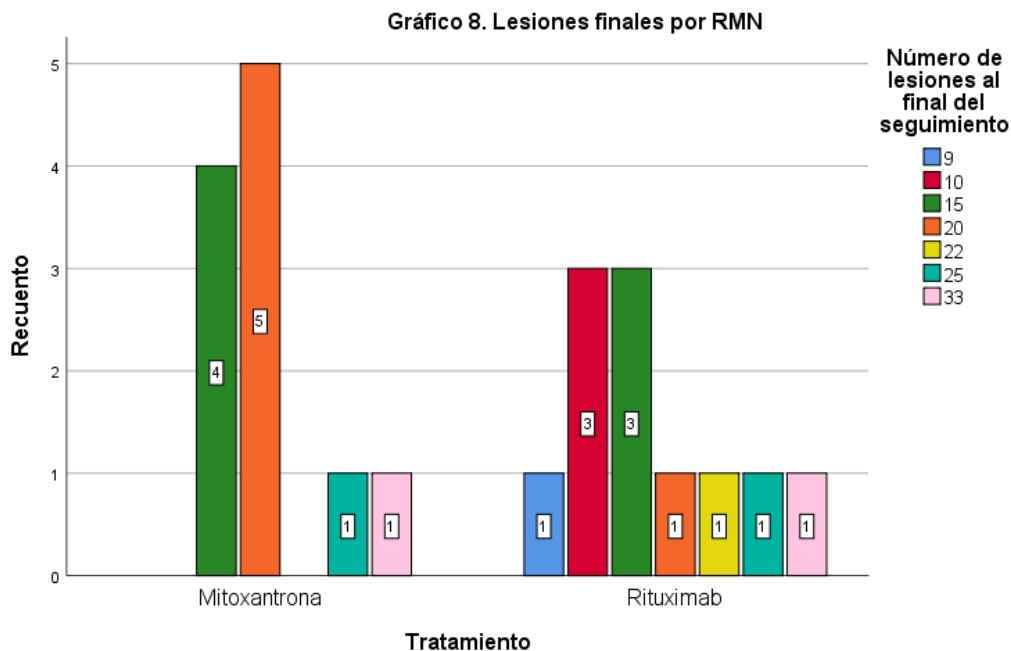
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	19.82	20	5.41	29.36	15	33

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 19. Número de lesiones finales por RMN (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	16.73	15	7.59	57.61	9	33

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Número de brotes durante el primer año.

En relación al número de brotes durante el primer año, en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de brotes durante el primer año de 0.36 ± 0.67 con un mínimo de 0 y un máximo de 2 (ver tabla 20 y gráfico 9). Mientras que, en el grupo de Rituximab, se tuvo una media de brotes durante el primer año de 0.52 ± 0.27 con un mínimo de 0 y un máximo de 1 (ver tabla 21 y gráfico 9).

Tabla 20. Número de brotes durante el primer año (Grupo de Mitoxantrona)

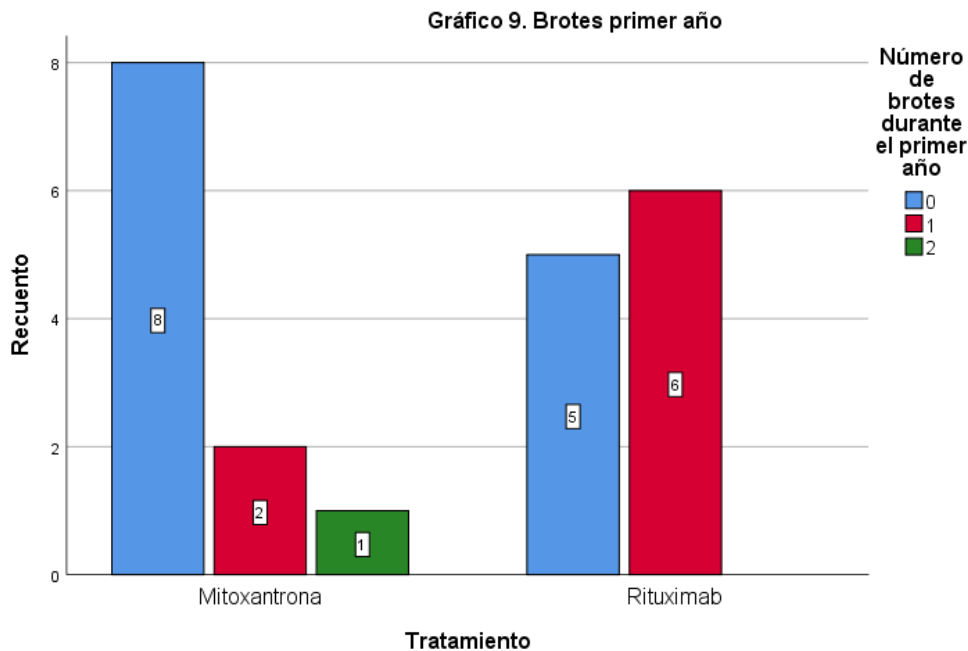
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	0.36	0	0.67	0.45	0	2

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 21. Número de brotes durante el primer año (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	0.55	1	0.52	0.27	0	1

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Número de brotes durante el segundo año.

En relación al número de brotes durante el segundo año, en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de brotes durante el segundo año de 0.36 ± 0.50 con un mínimo de 0 y un máximo de 1 (ver tabla 22 y gráfico 10). Por otro lado, en el grupo de Rituximab, se tuvo una media de brotes durante el segundo año de 0.45 ± 0.68 con un mínimo de 0 y un máximo de 2 (ver tabla 23 y gráfico 10).

Tabla 22. Número de brotes durante el segundo año (Grupo de Mitoxantrona)

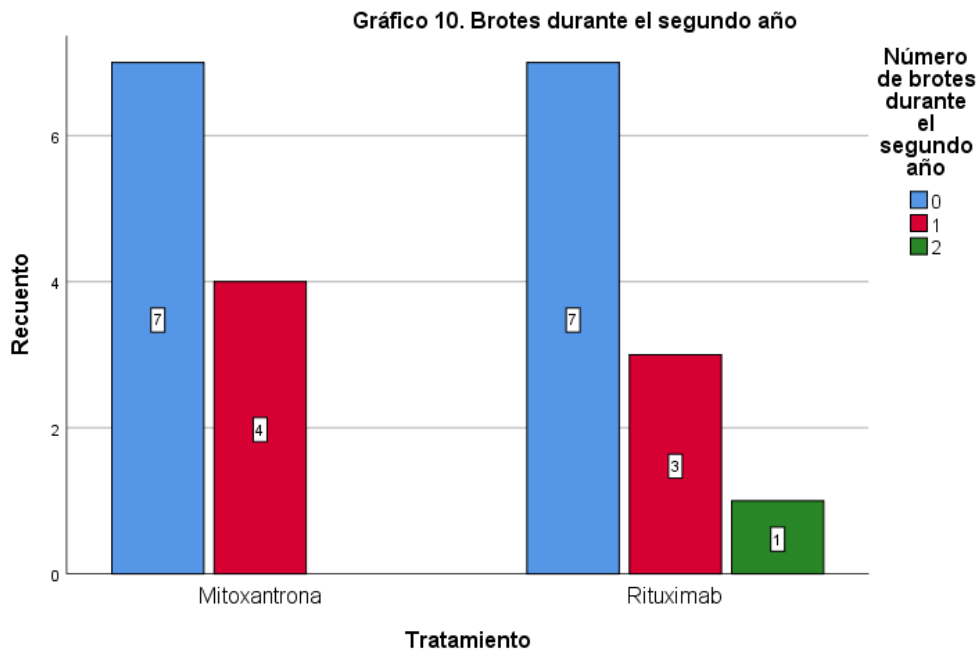
Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	0.36	0	0.50	0.25	0	1

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 23. Número de brotes durante el segundo año (Grupo de Rituximab)

Número de pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Mínimo	Máximo
11	0.45	0	0.68	0.47	0	2

Fuente: Hoja de recolección de datos.

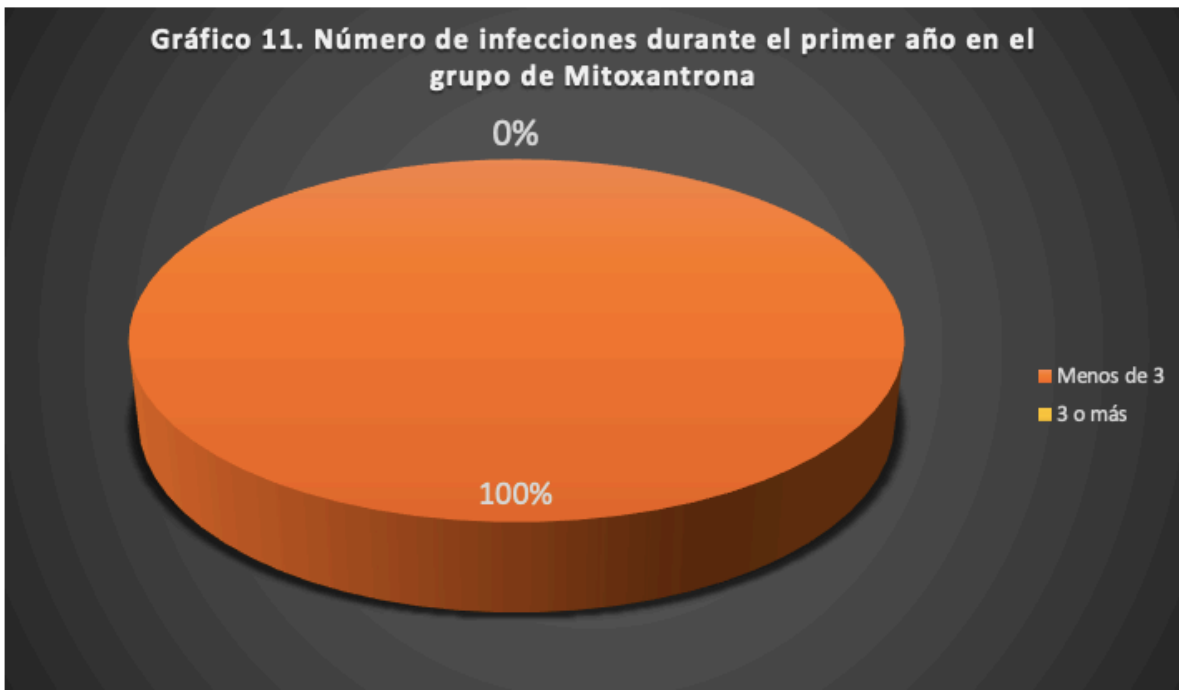


Número de infecciones durante el primer año de tratamiento.

Se consideró como un efecto esperado, la presencia de 2 o menos infecciones al año; mientras que, la presencia de 3 o más infecciones al año, se le consideró como un efecto adverso. En ambos grupos se demostró un adecuado perfil de seguridad, con un porcentaje del 100% para menos de 3 infecciones durante el primer año (ver tablas 24, 25 y gráficos 11,12).

No. De infecciones	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
< 3	11	1.0	100%	0	0	0	
3 o más	0	0	0%	0	0	0	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

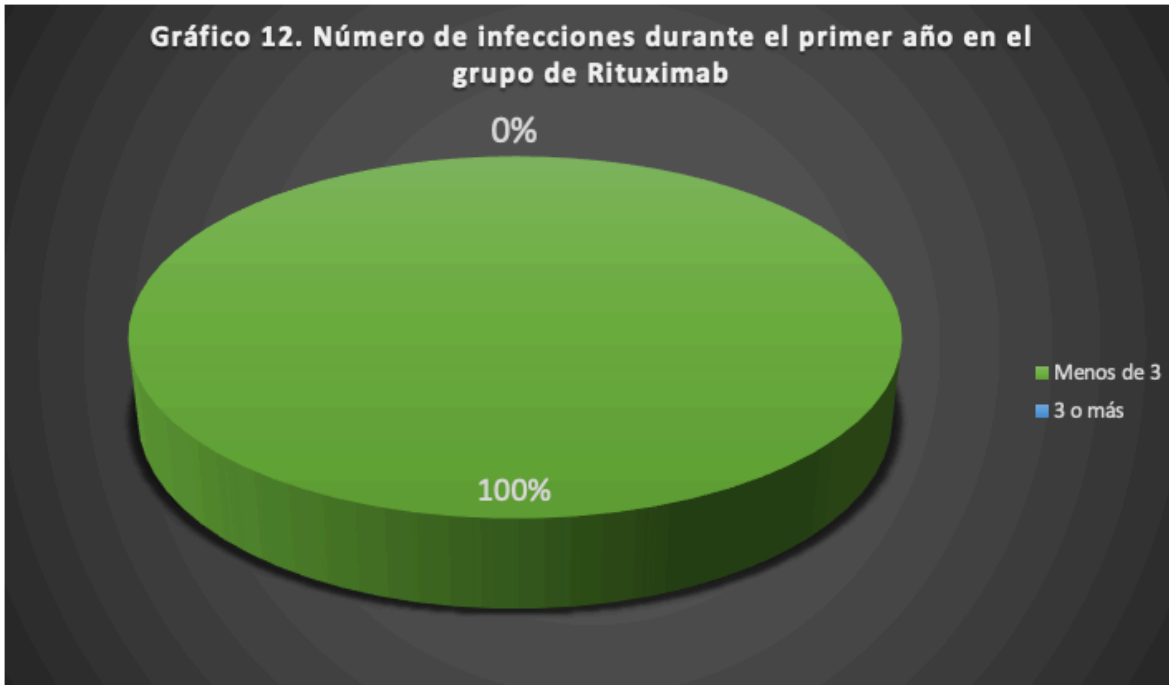


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 25. No de infecciones en el primer año de tratamiento con Rituximab

No. De infecciones	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
< 3	11	1.0	100%	0	0	0	
3 o más	0	0	0%	0	0	0	

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de infecciones durante el segundo año.

Con respecto al número de infecciones durante el segundo año, en ambos grupos se continuó teniendo un adecuado perfil de seguridad, con un porcentaje del 100% para menos de 3 infecciones al año (ver tablas 26, 27 y gráficos 13,14).

Tabla 26. No. de infecciones en el segundo año de tratamiento con Mitoxantrona

No. De infecciones	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
< 3	11	1.0	100%	10	0	0	
3 o más	0	0	0%	0	0	0	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

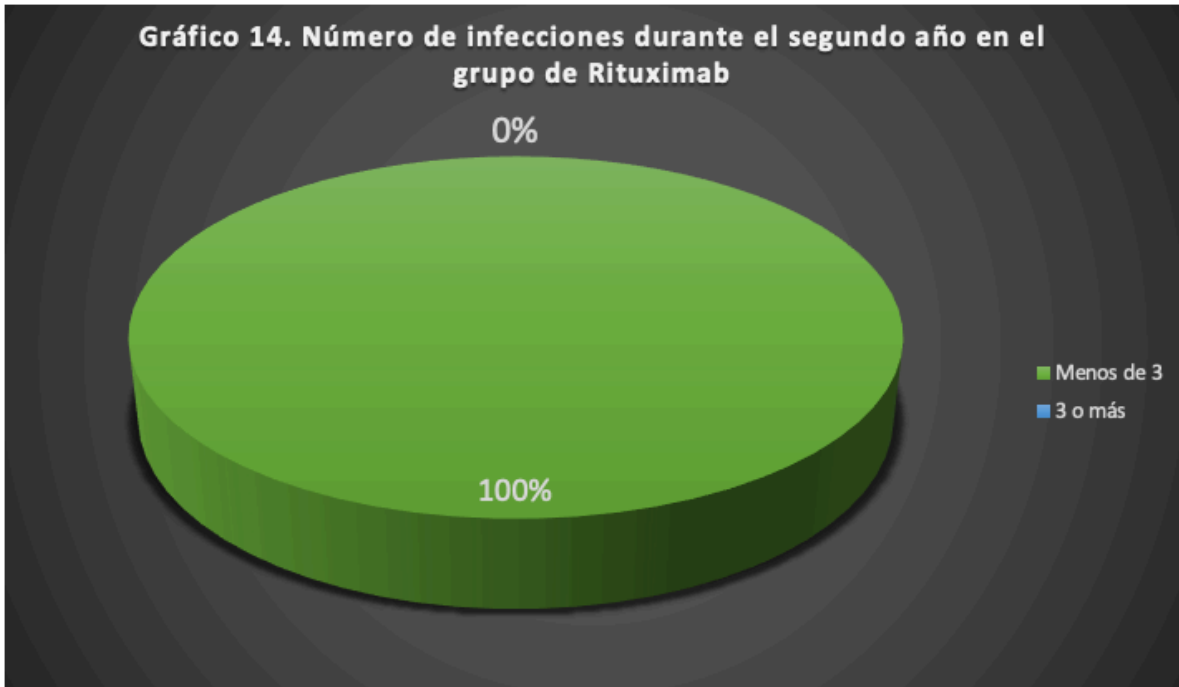


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 27. No. de infecciones en el segundo año de tratamiento con Rituximab

No. De infecciones	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
< 3	11	1.0	100%	0	0	0	
3 o más	0	0	0%	0	0	0	

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Linfopenia.

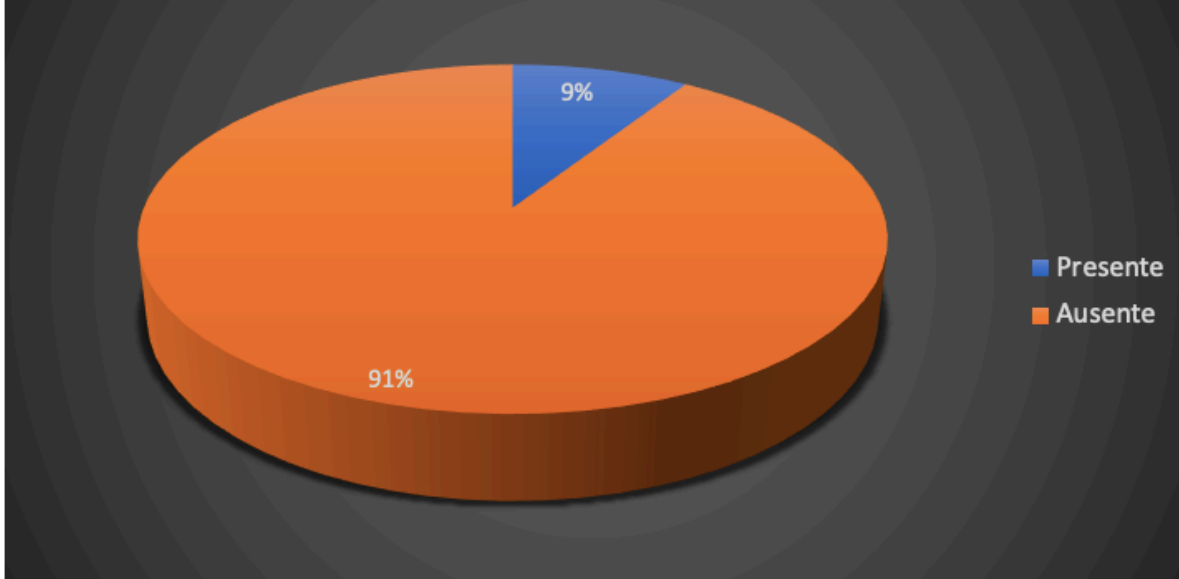
En relación a la presencia de linfopenia asociada al tratamiento, se presentó únicamente en el 9% de los pacientes que recibieron tratamiento con Mitoxantrona, con una tasa de 1 paciente con presencia de Linfopenia por cada 10 pacientes con ausencia de esta (ver tabla 28, gráfico 15).

Tabla 28. Linfopenia asociada a tratamiento con Mitoxantrona.

Linfopenia	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	1	0.09	9%	0.1	1	8.62	-7.89 < 9 < 25.89
Ausente	10	0.91	91%	10	100	8.62	74.11 < 91 < 107.89

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 15. Linfopenia asociada a tratamiento con Mitoxantrona.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

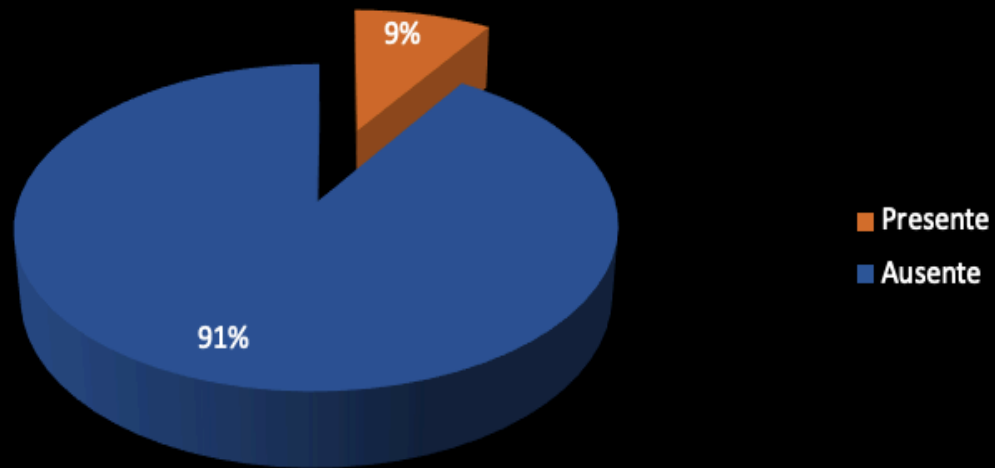
Mientras que, en el grupo de Rituximab, se obtuvieron resultados similares, solamente el 9% de los pacientes presentaron Linfopenia al finalizar el tratamiento, con una tasa de 1 paciente con presencia de Linfopenia por cada 10 pacientes con ausencia de esta (ver tabla 29, gráfico 16).

Tabla 29. Linfopenia asociada a tratamiento con Rituximab.

Linfopenia	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	1	0.09	9%	0.1	1	8.62	-7.89 < 9 < 25.89
Ausente	10	0.91	91%	10	100	8.62	74.11 < 91 < 107.89

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 16. Linfopenia asociada a tratamiento Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Obesidad.

En cuanto a la presencia de obesidad, únicamente el 9% de los pacientes en el brazo de tratamiento con Mitoxantrona, presentaba obesidad, con una tasa de 1 paciente con obesidad por cada 10 pacientes que no tenían (ver tabla 30, gráfico 17).

Tabla 30. Presencia de obesidad en el grupo de Mitoxantrona

Linfopenia	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	1	0.09	9%	0.1	1	8.62	-7.89 < 9 < 25.89
Ausente	10	0.91	91%	10	100	8.62	74.11 < 91 < 107.89

Fuente: Hoja de recolección de datos.



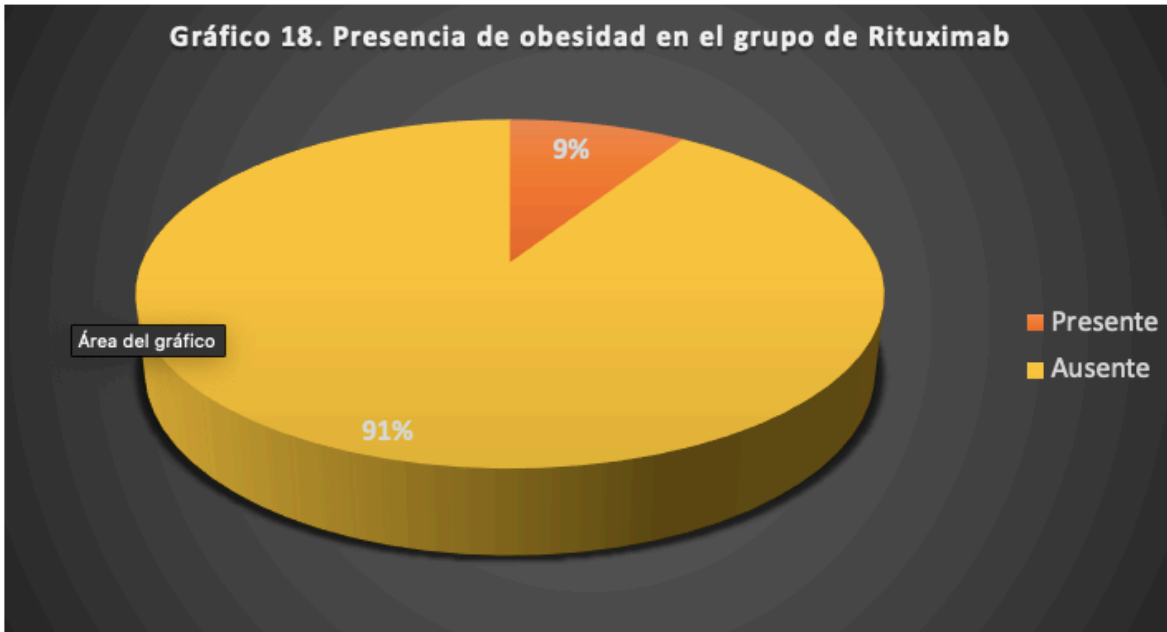
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Por otra parte, en el grupo de Rituximab, se presentaron resultados iguales, solo el 9% de los pacientes tenía obesidad, con una tasa de 1 paciente con presencia de obesidad por cada 10 pacientes con ausencia de esta (ver tabla 31, gráfico 18).

Tabla 31. Presencia de obesidad en el grupo de Rituximab

Linfopenia	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	1	0.09	9%	0.1	1	8.62	-7.89 < 9 < 25.89
Ausente	10	0.91	91%	10	100	8.62	74.11 < 91 < 107.89

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

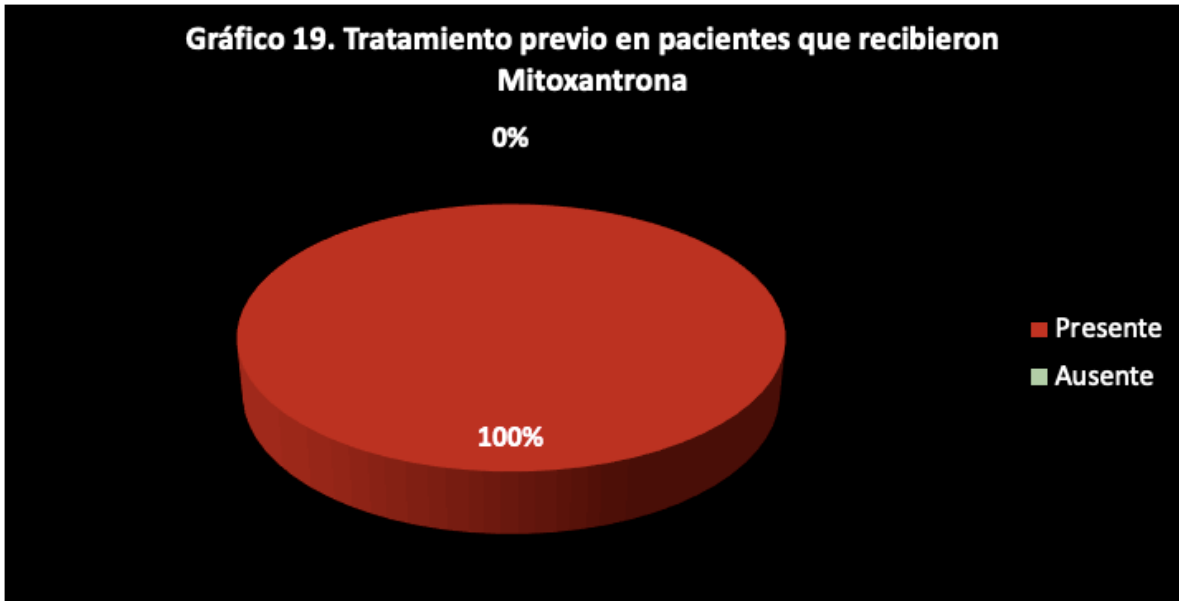
Tratamiento previo.

En el grupo de Mitoxantrona se encontró que el 100% de los pacientes tenía un tratamiento previo antes del inicio de la terapia de alta eficacia (ver tabla 32, gráfico 19).

Tabla 32. Tratamiento previo en el grupo de Mitoxantrona

Tratamiento previo	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	11	1.0	100%	1	10		
Ausente	0	0.0	0%	0	0		

Fuente: Hoja de recolección de datos.



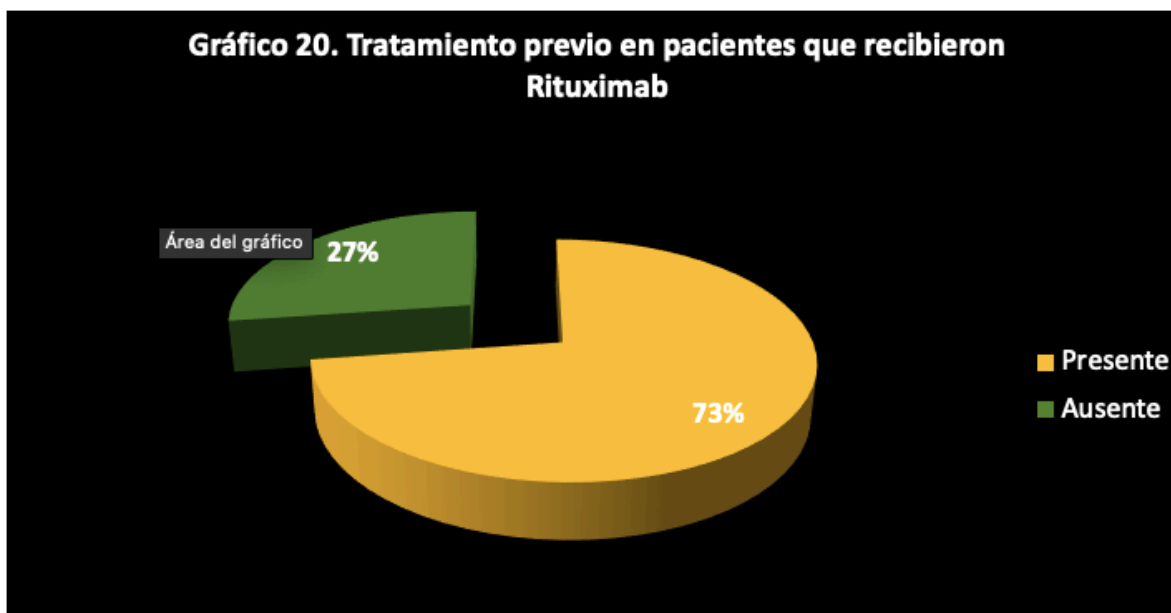
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Sin embargo, en el brazo de tratamiento con Rituximab, encontramos que solo un 27% de los pacientes tuvo un tratamiento previo al inicio de la terapia de alta eficacia (ver tabla 33 y gráfico 20).

Tabla 33. Tratamiento previo en el grupo de Rituximab

Linfopenia	No.	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EM	IC
Presente	8	0.73	73%	2.6	26	13.38	46.78 < 73 < 99.22
Ausente	3	0.27	27%	0.37	3.7	13.38	0.78 < 27 < 53.22

Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

EDSS al inicio y después del tratamiento con Mitoxantrona.

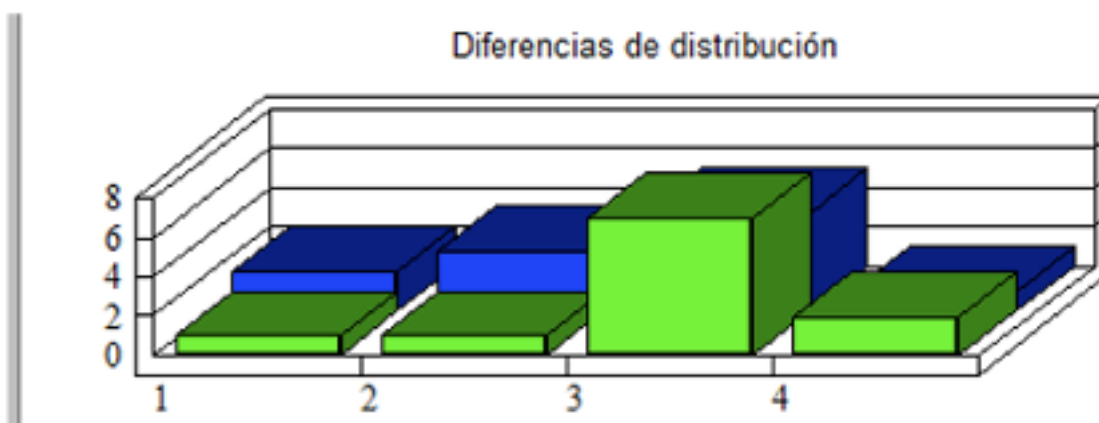
En relación a los pacientes que se les administro la terapia de alta eficacia con Mitoxantrona, se observó que al finalizar los 2 años de tratamiento, se presentó una diferencia entre los dos puntajes del EDSS de 1 punto, mediante la prueba de Wilcoxon, con una $p = 0.0033$ (ver tabla 34, gráfico 21).

Tabla 34. Valoración del EDSS inicial y final después del tratamiento con Mitoxantrona

EDSS	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Inicial	5.5455	1.4909	0.4495	11
Final	6.5455	1.2933	0.39	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 21. EDSS inicial y final con Mitoxantrona



Fuente: Hoja de recolección de datos.

EDSS inicial y después del tratamiento con Rituximab.

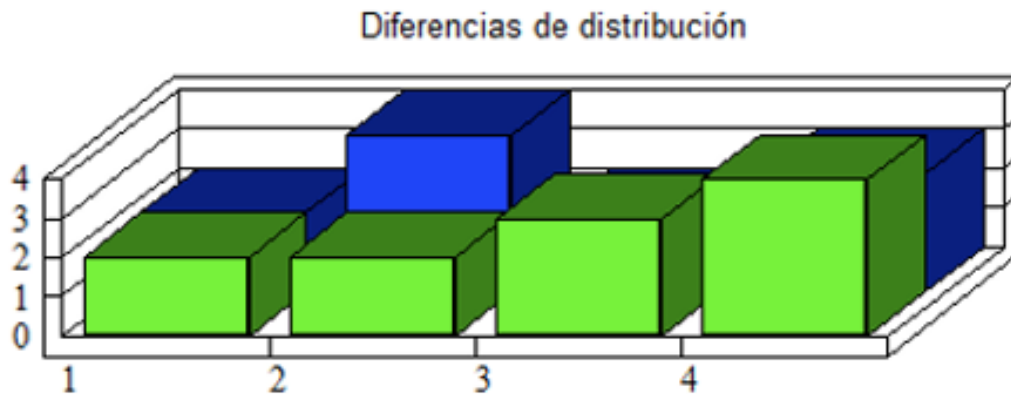
Con respecto a los pacientes que se les administro la terapia de alta eficacia con Rituximab, se observó que, al finalizar los 2 años de tratamiento, se presentó una diferencia entre los dos puntajes del EDSS de 0.77 puntos, valorado con la prueba de Wiscoxon, con una $p = 0.0051$ (ver tabla 35, gráfico 22).

Tabla 35. Valoración del EDSS inicial y final después del tratamiento con Rituximab

EDSS	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Inicial	5.0909	1.7438	0.5258	11
Final	5.8636	1.7901	0.5397	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 22. EDSS inicial y final con rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de lesiones por RM iniciales y al finalizar el tratamiento con Mitoxantrona.

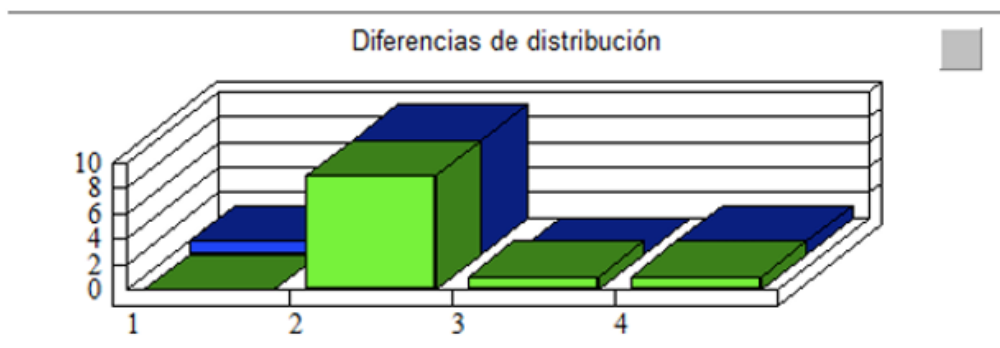
En relación a los pacientes que se les administro Mitoxantrona, se observó que, al finalizar la terapia, se presentó una diferencia entre el número de lesiones visualizadas al inicio y al final del tratamiento de 2.36 lesiones, valorado mediante la prueba de Wiscoxon, con una $p = 0.04$ (ver tabla 36, gráfico 23).

Tabla 36. Número de lesiones por RM iniciales y al finalizar el tratamiento con Mitoxantrona

Numero de lesiones	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Iniciales	17.4545	6.0723	1.8309	11
Finales	19.8182	5.4188	1.6338	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 23. Lesiones iniciales y finales después del tratamiento con Mitoxantrona



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de lesiones por RM iniciales y al finalizar el tratamiento con Rituximab.

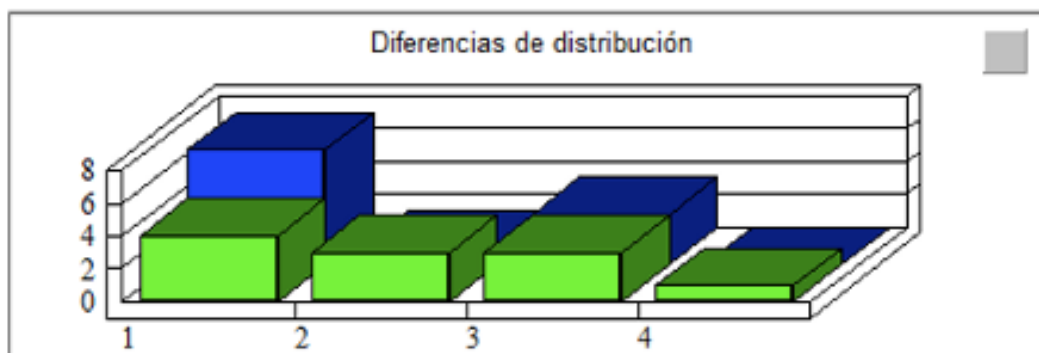
Con respecto a los pacientes que recibieron manejo con Rituximab, se observó que, al finalizar la terapia, se presentó una diferencia entre el número de lesiones visualizadas al inicio y al final del tratamiento de 3.18 lesiones, valorado mediante la prueba de Wiscoxon, con una $p = 0.027$ (ver tabla 37, gráfico 24).

Tabla 37. Número de lesiones por RM iniciales y al finalizar el tratamiento con Mitoxantrona

Numero de lesiones	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Iniciales	13.5455	6.1378	1.8506	11
Finales	16.7273	7.5907	2.2887	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 24. Lesiones iniciales y finales después del tratamiento con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de brotes en el primer y segundo año durante el tratamiento con Mitoxantrona.

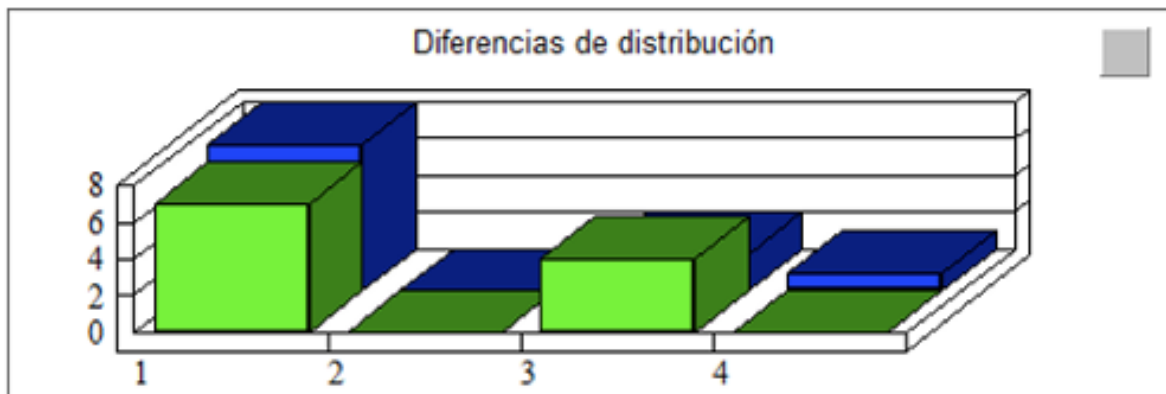
En relación con el número de brotes ocurridos durante el tratamiento con Mitoxantrona, en el primer año se encontró un promedio de 0.3636 ± 0.6742 brotes; mientras que, en el segundo año se observó un promedio de 0.3636 ± 0.5045 brotes, valorado mediante la prueba de Wiscoxon, con una $p = 1.00$ (ver tabla 38, gráfico 25).

Tabla 38. Brotes en el primer y segundo año durante el tratamiento con Mitoxantrona

Numero de brotes	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Primer año	0.3636	0.6742	0.2033	11
Segundo año	0.3636	0.5045	0.1521	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 25. Brotes durante el primer y segundo año con Mitoxantrona



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de brotes en el primer y segundo año durante el tratamiento con Rituximab.

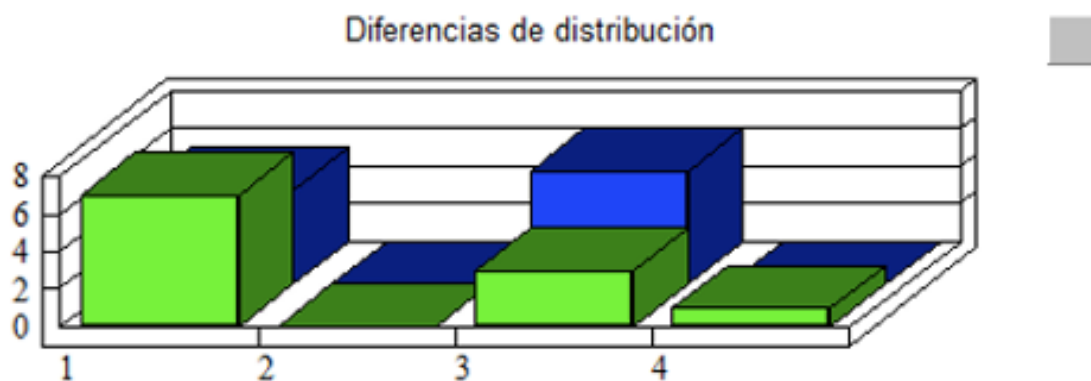
Con respecto al número de brotes ocurridos durante el tratamiento con Rituximab, en el primer año se encontró un promedio de 0.5455 ± 0.5222 brotes; mientras que, en el segundo año se observó un promedio de 0.4545 ± 0.6876 brotes, valorado mediante la prueba de Wiscoxon, con una $p = 0.75$ (ver tabla 39, gráfico 26).

Tabla 39. Brotes en el primer y segundo año durante el tratamiento con Rituximab

Numero de brotes	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Primer año	0.5455	0.5222	0.1575	11
Segundo año	0.4545	0.6876	0.2073	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 26. Brotes durante el primer y segundo año con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

EDSS inicial comparativo entre el tratamiento con Mitoxantrona y Rituximab.

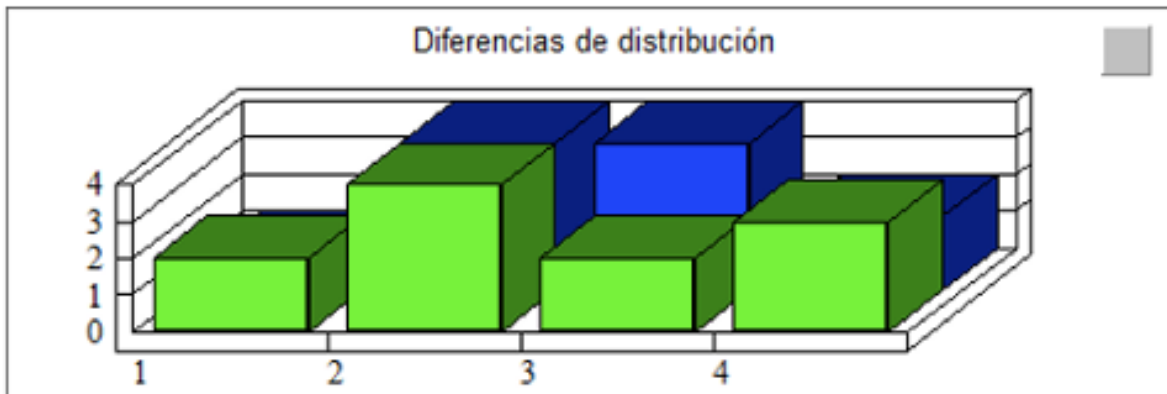
Mediante la prueba de Wisconxon, se comparó el EDSS inicial en ambos grupos de tratamiento; en el brazo de Mitoxantrona, se encontró un EDSS inicial promedio de 5.5455 ± 1.4909 ; mientras que, en el brazo de Rituximab, se observó un EDSS inicial promedio de 5.0909 ± 1.7438 , con una diferencia de 0.4546, con una $p = 0.83$ (ver tabla 40, gráfico 27).

Tabla 40. EDSS inicial comparativo entre Mitoxantrona y Rituximab

EDSS	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Inicial Mitoxantrona	5.5455	1.4909	0.4495	11
Inicial Rituximab	5.0909	1.7438	0.5258	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 27. EDSS inicial comparativo entre Mitoxantrona y Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

EDSS final comparativo entre el tratamiento con Mitoxantrona y Rituximab.

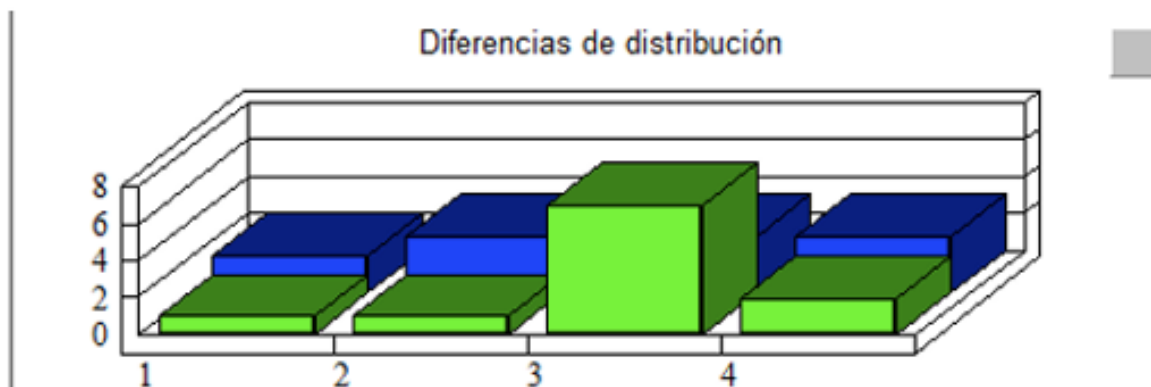
En cuanto al EDSS final en ambos grupos de tratamiento; en el brazo de Mitoxantrona, se observó un EDSS final promedio de 6.5455 ± 1.2933 ; mientras que, en el brazo de Rituximab, se encontró un EDSS final promedio de 5.8636 ± 1.7901 , con una diferencia de 0.6819, con una $p = 0.50$, valorado mediante la prueba de Wisconxon (ver tabla 41, gráfico 28).

Tabla 41. EDSS final comparativo entre Mitoxantrona y Rituximab

EDSS	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Final con Mitoxantrona	6.5455	1.2933	0.39	11
Final con Rituximab	5.8636	1.7901	0.5397	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 28. EDSS final comparativo entre Mitoxantrona y Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de lesiones iniciales entre el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con el tratamiento con Rituximab.

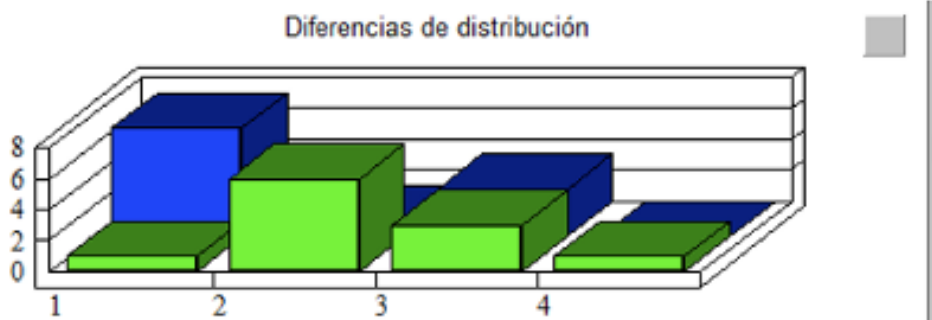
De acuerdo con el número de lesiones iniciales encontradas en ambos grupos de tratamiento; en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 17.4545 ± 6.0723 de lesiones; mientras que, en el brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 13.5455 ± 6.1378 lesiones, con una diferencia de 3.9085, con una $p = 0.18$, valorado mediante la prueba de Wisconxon (ver tabla 42, gráfico 29).

Tabla 42. Número de lesiones iniciales entre el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab

Numero de lesiones	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Al inicio del tratamiento con Mitoxantrona	17.4545	6.0723	1.8309	11
Al inicio del tratamiento con Rituximab	13.5455	6.1378	1.8506	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 29. Número de lesiones iniciales en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de lesiones finales entre el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con el tratamiento con Rituximab.

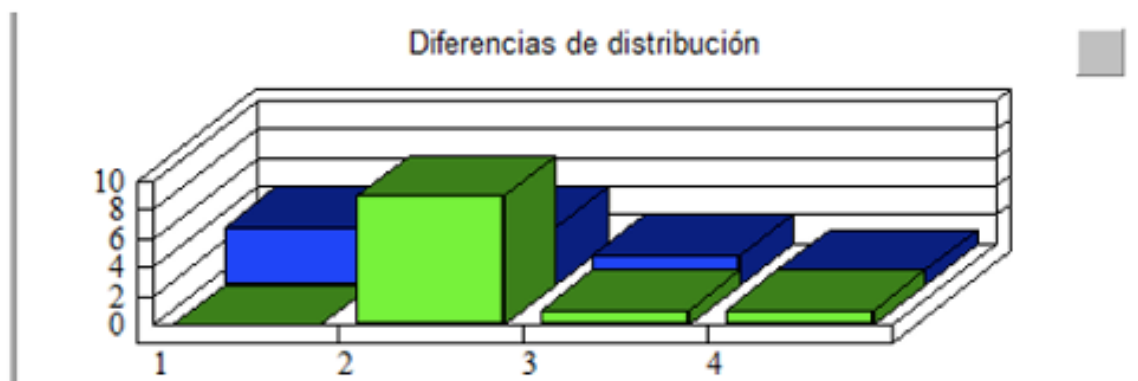
De acuerdo con el número de lesiones finales encontradas en ambos grupos de tratamiento; en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 19.8182 ± 5.4188 de lesiones; en cuanto, al brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 16.7273 ± 7.5907 lesiones, con una diferencia de 3.0909, con una $p = 0.26$, valorado mediante la prueba de Wisconxon (ver tabla 43, gráfico 30).

Tabla 43. Número de lesiones finales entre el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab

Numero de lesiones	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Al final del tratamiento con Mitoxantrona	19.8182	5.4188	1.6338	11
Al final del tratamiento con Rituximab	16.7273	7.5907	2.2887	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 30. Número de lesiones finales entre el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de brotes durante el primer año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab.

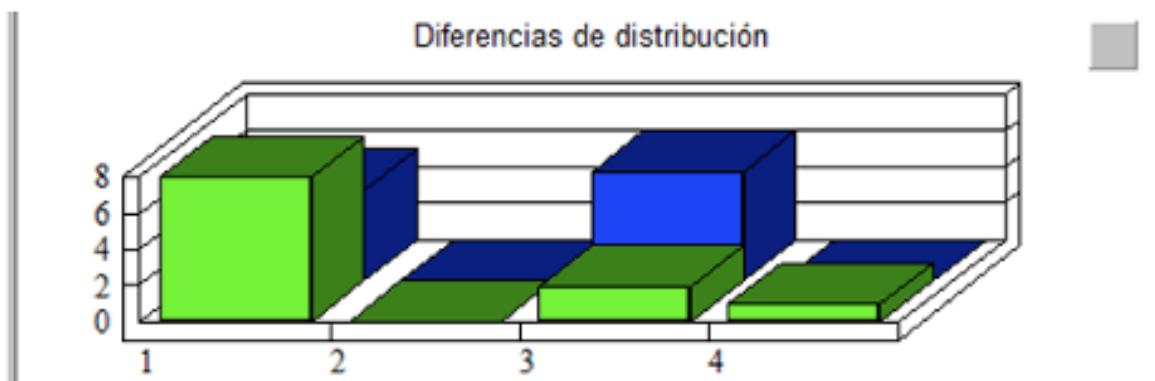
Se comparó el número de brotes de la enfermedad que ocurrieron en ambos grupos durante el primer año de tratamiento, en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 0.3636 ± 0.6742 brotes; en cuanto, al brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 0.5455 ± 0.5222 brotes, con una diferencia de 0.1819, con una $p = 0.52$, valorado mediante la prueba de Wisconxon (ver tabla 44, gráfico 31).

Tabla 44. Número de brotes durante el primer año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab

Numero de brotes	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Primer año de tratamiento con Mitoxantrona	0.3636	0.6742	0.2033	11
Primer año de tratamiento con Rituximab	0.5455	0.5222	0.1575	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 31. Número de brotes durante el primer año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Número de brotes durante el segundo año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab.

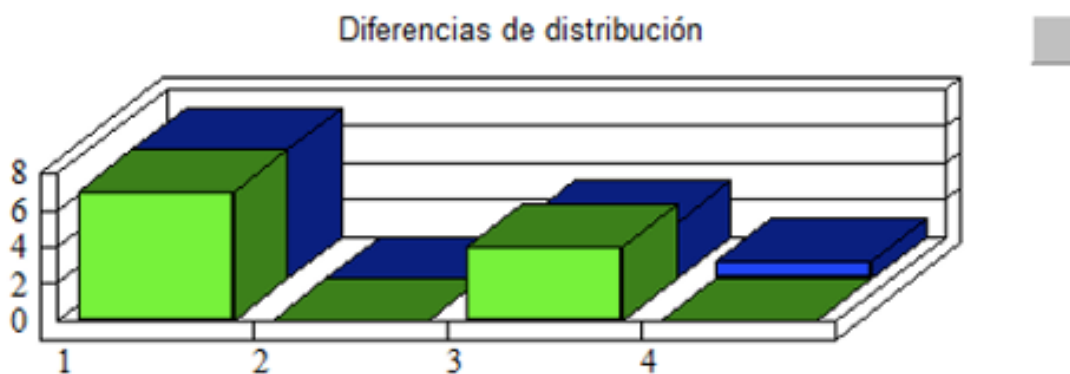
Posteriormente, se comparó el número de brotes de la enfermedad que ocurrieron en ambos grupos durante el segundo año de tratamiento, en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 0.3636 ± 0.5045 brotes; en cuanto, al brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 0.4545 ± 0.6876 brotes, con una diferencia de 0.0909, con una $p = 0.71$, valorado mediante la prueba de Wisconxon (ver tabla 45, gráfico 32).

Tabla 45. Número de brotes durante el primer año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab

Numero de brotes	Promedio	Desv. estándar	Error estándar	Número
Segundo año de tratamiento con Mitoxantrona	0.3636	0.5045	0.1521	11
Segundo año de tratamiento con Rituximab	0.4545	0.6876	0.2073	11

Fuente: Hoja de recolección de datos

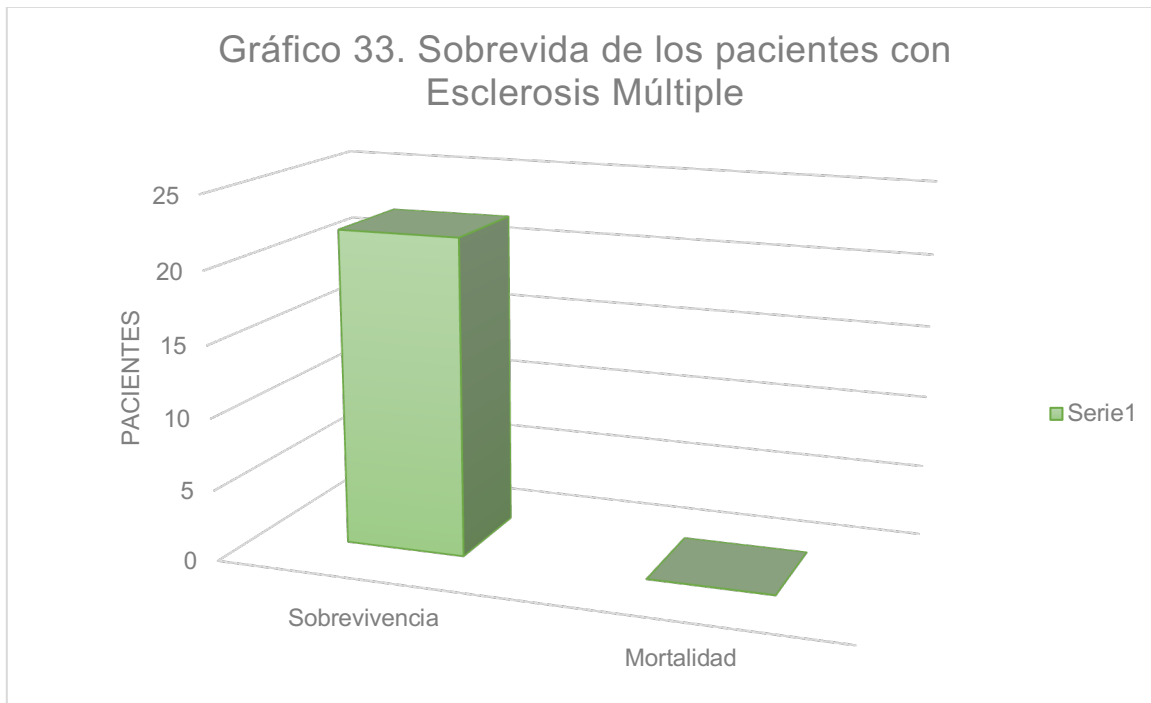
Gráfico 32. Número de brotes durante el primer año en el tratamiento con Mitoxantrona comparadas con Rituximab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Sobrevida de pacientes con esclerosis múltiple.

A lo largo de este estudio se pudo observar que la sobrevida de los pacientes con Esclerosis múltiple variedad remitente recurrente en ambos grupos de tratamiento, fue del 100% (ver gráfico 33).



Fuente: hoja de recolección de datos

6. Discusión.

La EM es una enfermedad neurológica inflamatoria desmielinizante crónica, con la capacidad de ocasionar discapacidad funcional importante, por lo que constituye una de las principales causas de discapacidad neurológica en individuos jóvenes, provocando un efecto devastador para las actividades diarias y laborales de los pacientes. Por lo anterior, es de suma importancia proporcionar terapias médicas capaces de mejorar la funcionabilidad del paciente en su vida diaria.

El continuo entendimiento de la patogenia de la enfermedad, han sentado las bases inmunológicas para el desarrollo de las terapias modificadoras de la enfermedad de alta eficacia, en miras de reducir los efectos producidos de las formas progresivas de EM. Actualmente existen numerosos fármacos, con el objetivo de lograr el estado denominado NEDA (No evidence of disease activity), sin embargo, debido a las pocas posibilidades del uso de medicamentos de alto costo a nivel institucional y sumado a que una gran mayoría de los pacientes se encuentran en una actividad laboral productiva, el servicio de neurología de nuestra unidad se ha visto en la necesidad de ofrecer terapias de inducción con medicamentos como Rituximab y Mitoxantrona. No obstante, no se sabe que tratamiento presenta una mejor respuesta para la EM de progresión rápida o discapacidad en más de dos sistemas funcionales, además de que, de acuerdo con la guía ECTRIM/ EAN, existen otros medicamentos aprobados para dichas variedades. Por tal motivo, estas interrogantes, fueron los fundamentos para la realización de este estudio.

En cuanto a la edad de los 22 pacientes con EM que se incluyeron en este estudio, la edad promedio fue de 39.7 ± 9.62 ; muy similares a las poblaciones de los estudios de Spellman T. y cols. de 2017 (47) y Cheshmavar y cols de 2020 (45), donde reportaron una edad media de 41.5 ± 7 y 40.92 ± 8.12 años, respectivamente. En estos dos estudios se buscó comparar la eficacia del Rituximab con otras terapias modificadores de la enfermedad, demostrando la superioridad de este, sobretodo en cuanto a la actividad de la EM se refiere (45,47).

En relación al género, de los 22 pacientes, la mayoría fueron mujeres, con un porcentaje del 59%, tal y como se reporta en diversos estudios epidemiológicos

sobre la EM, donde se sabe que, es un trastorno que afecta más a mujeres que hombres (6).

En cuanto a los fenotipos de la enfermedad, se encontró que el 68% de los pacientes presentaban la enfermedad activa, con una tasa de 4.6 de enfermedad no activa por cada 10 pacientes con enfermedad activa. Mientras que, la enfermedad progresiva, se encontró que un 86% del total de pacientes presentaban este fenotipo. Estos espectros o fenotipos clínicos de la enfermedad se han propuesto en miras de agregar información clínicamente relevante de este trastorno. Específicamente, cada subtipo de EM debe incluir modificadores que transmitan información sobre la actividad de la enfermedad, es decir, si esta se encuentra activa o inactiva (por ejemplo, la evidencia de lesiones captantes de gadolinio en la RM); y la progresión de esta, según la evaluación clínica y las imágenes seriadas por RM obtenidas, esto se realiza también, en base a decidir el tipo de tratamiento que se le dará a cada paciente (23). En este estudio, el 100% de los pacientes presentaban la forma activa o la forma progresiva, o incluso ambas, motivo por el cual se decidió dar manejo con estos dos medicamentos de alta eficacia.

Con respecto al estudio realizado en la media del puntaje del EDSS; en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media del EDSS inicial de 5.54 ± 1.49 , algo diferente a la del estudio Millefiorini E. y cols. de 1997, donde el EDSS promedio inicial fue de 3.6 ± 0.9 , sin embargo, sus resultados coinciden con este estudio, donde la mitoxantrona fue capaz de reducir el número de brotes, pero no así, la progresión de la enfermedad (44). Mientras que, en el grupo de Rituximab, se tuvo una media del EDSS inicial de 5.09 ± 1.74 , siendo diferente al estudio reportado por Cheshmavar, y cols. de 2020, donde el EDSS inicial promedio fue de 3.05 ± 1.01 , no obstante, se obtuvieron resultados similares a este estudio, donde el Rituximab no fue capaz de detener la progresión de la enfermedad, sin embargo, los pacientes presentaban el diagnóstico de EM variedad secundaria progresiva (45).

Con relación a la variación en el puntaje de la escala EDSS, de los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio, se dividió con una relación 1:1, en un grupo de pacientes que recibieron terapia con Mitoxantrona y otro grupo que recibió tratamiento con

Rituximab; posteriormente, se valoró el puntaje al inicio y al terminar el tratamiento a los 2 años en ambos grupos. En el grupo de Mitoxantrona se observó una diferencia entre los dos puntajes del EDSS de 1 punto ($p = 0.0033$), lo que nos sugiere que, a pesar de la terapia, continuo la progresión de la enfermedad, catalogada como un aumento en la escala de forma de al menos 1 punto si la EDSS anterior estuvo entre 1 y 5,5, o un aumento mayor de 0,5 si el EDSS anterior fue superior a 5,5 (23). Con respecto al grupo de Rituximab, se observó una diferencia entre los dos puntajes del EDSS de 0.77 puntos ($p = 0.0051$); lo que tambien nos sugiere que, a pesar de la terapia, continuo la progresión del trastorno. Estos resultados son similares a los reportados por Cheshmavar y cols, y por Millefiorini E. y cols., donde reportaron una disminución en la actividad de la enfermedad, no obstante, la evidencia sobre el efecto de la progresión de la enfermedad fue ambigua (44,45).

Cuando comparamos el EDSS inicial en ambos grupos de tratamiento, en el brazo de Mitoxantrona, se encontró un EDSS inicial promedio de 5.5455 ± 1.4909 ; mientras que, en el brazo de Rituximab, se observó un promedio de 5.0909 ± 1.7438 ($p = 0.83$), con una diferencia entre ambos de 0.4546, lo que nos traduce que el EDSS inicial en ambos grupos de tratamiento fue parecido. En cuanto al EDSS final, en el brazo de Mitoxantrona, se observó un EDSS final promedio de 6.5455 ± 1.2933 ; mientras que, en el brazo de Rituximab, se encontró un EDDS final promedio de 5.8636 ± 1.7901 , con una diferencia de 0.6819, ($p = 0.50$). Por lo anterior, nos sugiere que, en ambos grupos de tratamiento, la enfermedad tuvo un comportamiento similar; es decir, continuó la progresión de la misma a pesar de la terapia ofrecida, tal y como se reporta en la bibliografía consultada, donde los tratamientos de alta eficacia disminuyen el número de brotes, pero no la progresión de la EM (30). De igual manera, los estudios de Millefiorini E. y cols., y Cheshmavar, y cols. reportaron que el Rituximab y la Mitoxantrona no fueron capaces de detener la progresión de la enfermedad (44,45).

En cuanto al número de lesiones reportadas al inicio y al final; en el grupo de Mitoxantrona, se reportó una media de 17.4545 ± 6.072 lesiones iniciales; y una media de lesiones finales de 19.8182 ± 5.4188 , con una diferencia entre el número

de lesiones visualizadas al inicio y al final del tratamiento de 2.36 lesiones ($p = 0.04$), esto contrasta con lo reportado por Krapf H. y cols. en 2005, donde objetivaron que la terapia con Mitoxantrona redujo el número de lesiones ponderadas en T2 en el mes 24 de tratamiento ($p = 0,027$) (43); sin embargo, en la literatura revisada también se ha demostrado que, con el uso de terapias altamente efectivas, los brotes se eliminan en la mayoría de los pacientes, pero la progresión independiente de la actividad de recaída, denominada "progresión silenciosa", continua, tal y como sucedió con la capacidad funcional valorada mediante el EDSS (30).

Con respecto a los pacientes que recibieron manejo con Rituximab, se presentó un promedio de 13.5455 lesiones iniciales y al finalizar el tratamiento se objetivó una media de 16.7273 ± 7.5907 lesiones finales, con una diferencia entre el número de lesiones visualizadas al inicio y al final del tratamiento de 3.18 ($p = 0.027$). Esto contrasta con el estudio de Houns y cols. en 2019, quienes demostraron que, el 44,44% de los participantes que recibieron terapia con rituximab, demostraron no tener evidencia de actividad de la enfermedad (catalogada como aquellos pacientes sin presencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética) frente al 19,23% de los participantes de placebo ($p = 0,049$) (46). Sin embargo, como ya se comentó anteriormente, en la literatura revisada también se ha demostrado que, con el uso de terapias altamente efectivas, se eliminan los brotes en la mayoría de los pacientes, pero existe la denominada "progresión silenciosa" (30).

Al comparar el número de lesiones iniciales encontradas en ambos grupos de tratamiento, en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 17.4545 ± 6.0723 de lesiones; mientras que, en el brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 13.5455 ± 6.1378 lesiones, con una diferencia de 3.9085 ($p = 0.18$), lo que nos sugiere que tuvieron un número de lesiones iniciales similares en ambos grupos. Posteriormente, al comparar el número de lesiones al final del tratamiento, en el grupo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 19.8182 ± 5.4188 de lesiones; en cuanto, al grupo de Rituximab, se encontraron en promedio 16.7273 ± 7.5907 lesiones, con una diferencia de 3.0909 ($p = 0.26$). Por lo tanto, ambos grupos de tratamiento demostraron tener un comportamiento similar en cuanto al número de lesiones se refiere y, al igual que el EDSS, se presentó progresión de la

enfermedad por imagen, tal y como se demuestra en la bibliografía consultada, donde a pesar del uso de una terapia de alta eficacia, existe la denominada "progresión silenciosa", libre de brotes de la enfermedad (30).

En relación con el número de brotes ocurridos durante el tratamiento con Mitoxantrona, en el primer año se encontró un promedio de 0.3636 ± 0.6742 brotes; mientras que, en el segundo año se observó un promedio de 0.3636 ± 0.5045 brotes ($p = 1.00$). Estos resultados son parecidos a los reportados por Millefiorini y cols. de 1997, donde objetivaron un promedio de brotes de 0.52 y 0.37 durante el primer y segundo año del tratamiento con Mitoxantrona respectivamente, llegando a la conclusión de que este medicamento reduce drásticamente la tasa de brotes clínicos en EM (44).

Con respecto al número de brotes ocurridos durante el tratamiento con Rituximab, se reportó durante el primer año un promedio de 0.5455 ± 0.5222 brotes; posteriormente, en el segundo año se observó un promedio de 0.4545 ± 0.6876 brotes ($p = 0.75$). Estos resultados son similares a los reportados por Cheshmavar y cols. de 2020, donde encontraron un promedio de brotes de 0.41 durante los 12 meses de tratamiento, llegando a la conclusión de que el rituximab reduce la tasa de brotes clínicos en EM (45).

En cuanto a la presencia de brotes, se comparó el número de brotes de la enfermedad que ocurrieron en ambos grupos durante el primer año de tratamiento, en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 0.3636 ± 0.6742 brotes. En cuanto, al brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 0.5455 ± 0.5222 brotes, con una diferencia de 0.1819 ($p = 0.52$). En ambos grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, por lo que los 2 medicamentos son similares en cuanto a la reducción de brotes se refiere. No se encontraron estudios diferentes o similares.

Posteriormente, se comparó el número de brotes de la enfermedad que ocurrieron en ambos grupos durante el segundo año de tratamiento; en el brazo de Mitoxantrona, se observaron en promedio de 0.3636 ± 0.5045 brotes; en cuanto, al brazo de Rituximab, se encontraron en promedio 0.4545 ± 0.6876 brotes, con una

diferencia de 0.0909 ($p = 0.71$). En ambos grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, por lo que los 2 medicamentos son similares en cuanto a la reducción de brotes se refiere. No se encontraron estudios diferentes o similares.

Con respecto al número de infecciones durante el tratamiento, se consideró como un efecto esperado, la presencia de 2 o menos infecciones al año; mientras que, la presencia de 3 o más infecciones al año, se le consideró como un efecto adverso. En ambos grupos se demostró un adecuado perfil de seguridad, durante los 2 años de manejo con terapia de alta eficacia, con un porcentaje del 100% para menos de 3 infecciones durante los 2 años. No se encontraron estudios diferentes o similares.

Con respecto a la Linfopenia asociada al tratamiento, en ambos grupos se demostró un adecuado perfil de seguridad, ya que solo en el 9% de los pacientes que recibieron tratamiento con Mitoxantrona y Rituximab, con una tasa de 1 paciente con presencia de Linfopenia por cada 10 pacientes con ausencia de esta. No se encontraron estudios diferentes o similares.

En cuanto a la presencia de obesidad, en ambos grupos de tratamiento, se presentó solo en un 9% de pacientes, por lo que no se podrá definir si la mitoxantrona o el rituximab son herramientas terapéuticas eficaces en este tipo de pacientes.

En cuanto a la presencia de tratamientos previos, en el grupo de Mitoxantrona se encontró que el 100% de los pacientes tenía un tratamiento previo antes del inicio de la terapia de alta eficacia; sin embargo, en el grupo de tratamiento con Rituximab, encontramos que solo un 27% de los pacientes tuvo un tratamiento previo al inicio de la terapia de alta eficacia. No se encontraron estudios diferentes o similares.

Con respecto a la sobrevida de los pacientes estudiados, se encontró que es del 100% en ambos grupos, tal como se reporta en la bibliografía revisada (30,41).

Tras la realización de este estudio surgen las siguientes interrogantes, ¿Cuál será el comportamiento de la escala EDSS en pacientes con una menor discapacidad ($EDSS < 4$) con estos tratamientos?, ¿Cuál será el comportamiento de la actividad de la enfermedad imagenológica en pacientes con una menor discapacidad ($EDSS < 4$) con estos tratamientos?, ¿Qué efectos secundarios a largo plazo aparecerán

en nuestra población, sobre todo en el tratamiento con Mitoxantrona?, ¿Cómo será el comportamiento de la enfermedad con otras terapias de alta eficacia, comparadas con estos medicamentos?

La principal debilidad del estudio es el número reducido de pacientes por lo que se sugiere para mejora del estudio que sea multicéntrico, con mayor número de pacientes, con un seguimiento mayor. De igual manera, debido a que no se tiene un consenso sobre el diagnóstico de la EM secundaria progresiva, se pudo tener pacientes en este estudio que pudieran estar en el periodo de conversión de EM remitente recurrente a secundaria progresiva, lo que pudo influenciar en la escasa respuesta sobre la escala funcional (EDSS) y la actividad imagenológica, por lo que se sugiere realizar un siguiente estudio con una escala funcional menor. De igual manera, debido a que el EDSS es una escala subjetiva propia del examinador, se sugiere en futuros estudios obtener una escala y/o cuestionario de valoración global por parte del paciente. Por último, debido al difícil acceso a otras terapias de alta eficacia, se sugiere realizar futuros estudios con medicamentos aprobados para formas progresivas, tales como Alemtuzumab, Ocrelizumab o Natalizumab para obtener una mejor evaluación sobre la eficacia de Rituximab y Mitoxantrona, ya que estos medicamentos se encuentran off label en algunos centros.

7. Conclusiones.

La media de edad en este estudio fue de 39.7 ± 9.62 , el mayor grupo de pacientes se encontró entre 30 y 39 años, con un 46%.

El género predominante fue el femenino, con un porcentaje del 59%.

El 68% de los pacientes presentaba la enfermedad activa, mientras que, un 86% del total de pacientes presentaba progresión de la enfermedad.

En el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media del EDSS inicial de 5.54 ± 1.49 . Mientras que en el brazo de Rituximab se tuvo una media del EDSS inicial de 5.09 ± 1.74 .

Posterior al tratamiento con Mitoxantrona, se tuvo una media del EDSS de 6.54 ± 1.29 . Mientras que posterior al tratamiento de rituximab se tuvo una media del EDSS al final del tratamiento de 5.86 ± 1.79 .

El número de lesiones cuantificadas mediante RM al inicio del tratamiento, en el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de 17.45 ± 6.07 . Por otro lado, en el grupo de Rituximab, se tuvo una media de lesiones iniciales de 13.55 ± 6.13 .

Posterior al tratamiento con Mitoxantrona, el número de lesiones cuantificadas mediante RM al final del tratamiento, se tuvo una media de 19.82 ± 5.41 con un. Posterior a la terapia con Rituximab, se tuvo una media de lesiones finales de 16.73 ± 7.59 .

En el grupo de mitoxantrona, se tuvo una media de brotes durante el primer y segundo año de 0.36 ± 0.67 y 0.36 ± 0.50 respectivamente. Por otra parte, en el grupo de Rituximab se tuvo una media de brotes durante el primer y segundo año de 0.52 ± 0.27 y 0.45 ± 0.68 respectivamente.

El número de infecciones durante el tratamiento en ambos medicamentos demostró un adecuado perfil de seguridad, con un porcentaje del 100% para menos de 3 infecciones durante los 2 años.

La Linfopenia asociada al tratamiento, se presentó en el 9% de los pacientes que recibieron tratamiento con Mitoxantrona y Rituximab.

La presencia de obesidad fue de 9% en ambos grupos de tratamiento.

La presencia de tratamientos previos, en el grupo de Mitoxantrona se encontró que el 100% de los pacientes tenía un tratamiento previo antes del inicio de la terapia de alta eficacia. En el grupo de Rituximab, solo un 27% de los pacientes tuvo un tratamiento previo al inicio de la terapia de alta eficacia.

La sobrevida de los pacientes estudiados fue del 100% en ambos grupos.

La importancia de este estudio radica en que ambos esquemas (Rituximab y Mitoxantrona) presentan un perfil de eficacia similar en cuanto a disminuir el número de brotes de la enfermedad para ofrecer una mejor calidad de vida al paciente.

8. Bibliografía.

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1–27.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27–40.
3. Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2019;378(2):169–80.
4. Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis-the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci*. 2019;30(5):511–26.
5. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–36.
6. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129–35.
7. Dunn SE, Steinman L. The gender gap in multiple sclerosis: Intersection of science and society. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):634–5.
8. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22): e1954–63.
9. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520–32.
10. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012;78(22):1728–35.
11. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Cantera J. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:S186–90.
12. DS G. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231–66.

13. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: Autoimmunity and viruses. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):496–501.
14. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269–85.
15. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor B v. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1193–200.
16. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair K v., Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*. 2016;86(11):1014–21.
17. Pakpoor J, Pakpoor J. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013;81(15):1366.
18. Mielcarz DW, Kasper LH. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(4):1–10.
19. Bhargava P, Mowry EM. Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(10).
20. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389(10076):1357–66.
21. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2016;140(3):527–46.
22. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545–58.
23. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.

24. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088–92.
25. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336–46.
26. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
27. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
28. van der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1392–8.
29. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, de Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858–75.
30. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(12):1380-1390.e2.
31. Nieto A, Anguiano O, Ordonñez G. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. *Arch Neurocién (Mex)*. 2013;18(4):194–200.
32. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175–87.
33. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96–120.

34. Salubridad C de. Guía de práctica clínica, Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2010;1–27.
35. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: What works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):194–207.
36. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(6):607–16.
37. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(17):777–88.
38. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(10):1332–8.
39. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74(18):1463–70.
40. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: Principles, evidence and practice. *Pract Neurol.* 2019;19(1):5–20.
41. Ineichen B v., Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(2):137–52.
42. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2008;14(5):663–70.

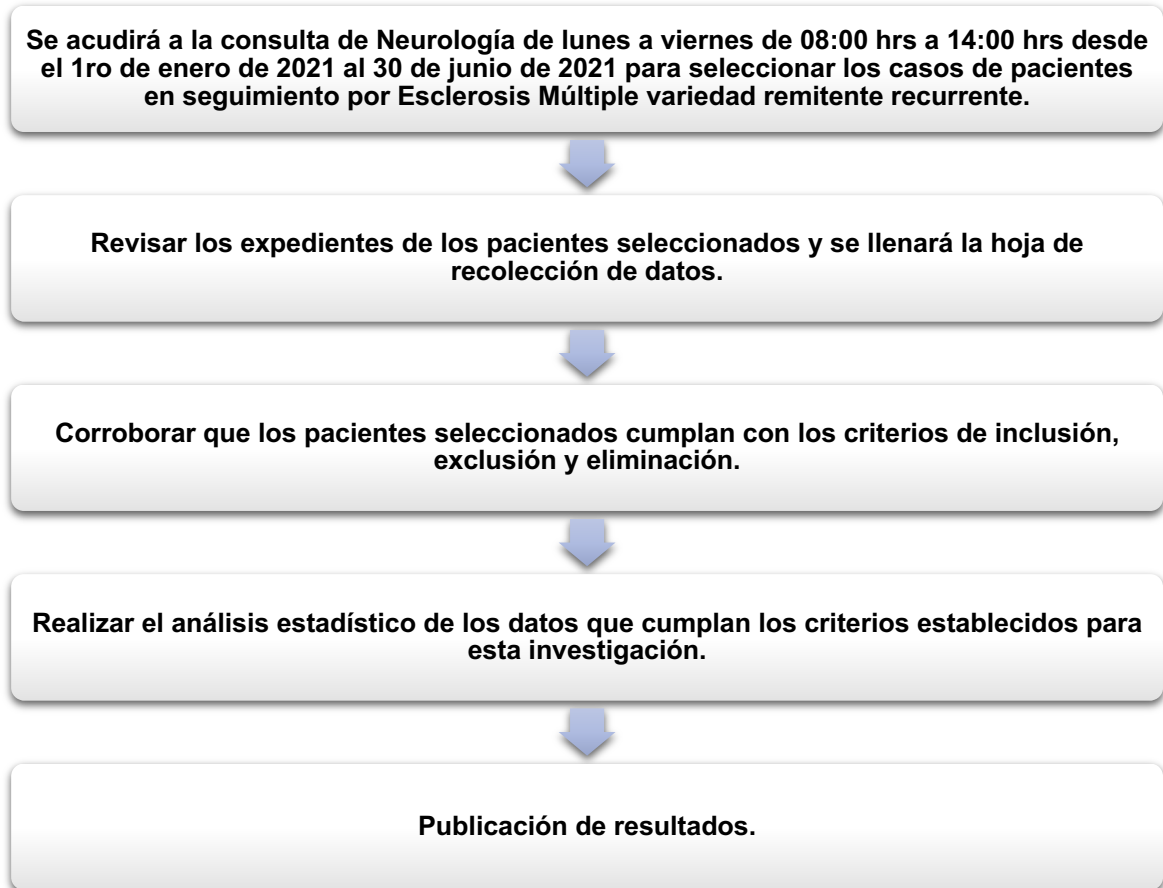
43. Krapf H, Morrisey SP, Zenker O. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. *Neurology*. 2006;66(9):1457.
44. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997;244(3):153–9.
45. Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N, Badihian S, Shaygannejad V. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):178–87.
46. Honce JM, Nair K v., Sillau S, Valdez B, Miravalle A, Alvarez E, et al. Rituximab vs placebo induction prior to glatiramer acetate monotherapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;92(7):E723–32.
47. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to ITF- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*. 2017;9(6):259–61.
48. Kurtzke J. Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.

9. Anexos

9.1. Cronograma de actividades.

Cronograma de actividades										
Actividades	2020	2021								
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
1. Planificación de la investigación										
Establecimiento y validación de la idea										
Rastreo de fundamento teórico										
Elaboración de protocolo de investigación										
Validación de protocolo de investigación										
Diseño de instrumento de recolección de datos y cronograma de actividades										
Autorización por la Dirección de educación e investigación en salud										
2. Elaboración de la investigación										
Recolección de datos (Expedientes)										
Cumplimiento de los criterios de investigación										
Análisis estadístico										
3. Divulgación de la información										
Presentación del informe final										

9.2 Diagrama de flujo



9.3. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
Fecha:		Nombre:	
Edad actual:		Genero:	NSS:
Tratamiento:			
EM remitente recurrente	1) Activa 2) No activa		
Enfermedad Progresiva	1) Presente 2) Ausente		
EDSS al inicio de tratamiento		EDSS al finalizar tratamiento	
Número de lesiones al inicio del tratamiento		Número de lesiones al finalizar tratamiento	
Número de brotes al año	1er año	2do año	


Supervivencia a los 2 años	1) Si 2) No
Linfopenia	1) Presente 2) Ausente
Número de infecciones	1) Menos de 3 2) 3 o más
Obesidad	1) Presente 2) Ausente
Tratamiento previo	1) Presente 2) Ausente

9.4. Variables y escalas de medición

Variables poblacionales				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Género	Cualitativa	Dicotómica	Masculino Femenino	Instrumento de recolección de datos
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Número absoluto
Variables de estudio				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
EM variedad remitente recurrente	Cualitativa	Ordinal	Activa No activa	Descripción de fenotipos de EM mediante RM
Enfermedad rápidamente progresiva	Cualitativa	Nominal	Presente No presente	Instrumento de recolección de datos
EDSS	Cuantitativa	Continua	1 - 10	Instrumento de recolección de datos
Número de recaídas o brotes anual	Cuantitativa	Discreta	De acuerdo al número de brotes o recaídas al año	Instrumento de recolección de datos
Actividad imagenológica	Cuantitativa	Discreta	De acuerdo al número de lesiones	Instrumento de recolección de datos

			nuevas observadas en la RM	
Supervivencia a los 2 años	Cualitativa	Nominal	- Si - No	Instrumento de recolección de datos
Número de infecciones anual	Cualitativa	Nominal	- Menos de 3 - 3 ó Más	Instrumento de recolección de datos
Linfopenia	Cualitativa	Nominal	- Sí - No	Instrumento de recolección de datos
Variables confusoras				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Obesidad	Cualitativa	Nominal	- Si - No	Índice de masa corporal
Tratamiento previo	Cualitativa	Nominal	- Si - No	Instrumento de recolección de datos

9.5. Consentimiento informado.

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD		
	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)		
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN			
Nombre del estudio:	Respuesta al tratamiento con mitoxantrona Vs rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE Del CMN Gral. de División Manuel Ávila Camacho.		
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica		
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a de de .		
Número de registro:	Pendiente		
Justificación y objetivo del estudio:	Evaluar la respuesta al tratamiento con Mitoxantrona Vs Rituximab en pacientes con Esclerosis Múltiple en la UMAE del CMN División Manuel Ávila Camacho.		
Procedimientos:	Ninguno para el estudio de investigación. Todo lo que a usted se le haga es lo que se debe de hacer en forma rutinaria		
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna para usted		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ninguno para usted.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted lo requiere lo podrá solicitar con los investigadores participantes.		

