



Evaluación de la eficacia y seguridad del natalizumab en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en el Hospital Ángeles Pedregal

Ariana Canché-Arenas,* Arturo Violante-Villanueva†

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad discapacitante y crónica del SNC, donde las lesiones inflamatorias pueden ser múltiples y de amplia distribución, dando lugar a zonas de desmielinización y degeneración axonal. El natalizumab, anticuerpo monoclonal, bloquea la integrina alfa-4-beta-1, molécula de adhesión expresada en la superficie linfocitaria necesaria para su migración a la sangre periférica hacia el SNC; es un tratamiento modificador de la enfermedad, para pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento con un interferón beta o con EM de rápida progresión. **Propósito del estudio:** Evaluar la efectividad del natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. **Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, abierto de nueve pacientes tratados con natalizumab desde diciembre del 2009 hasta enero del 2011. Tratamiento: natalizumab 300 mg mensual. Criterio de respuesta: valoración de progresión de la enfermedad, aparición de brotes, evaluación de imágenes mediante resonancia magnética y cuenta de CD19 y CD4. **Resultados:** El natalizumab presenta un mecanismo de acción diferente a otros fármacos, por lo que constituye una alternativa para pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. **Conclusiones:** La efectividad y la seguridad obtenidas en nuestros pacientes sugieren que constituyen una alternativa para pacientes refractarios o con formas agresivas de esclerosis múltiple.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, natalizumab, tratamientos de esclerosis múltiple.

Summary

Introduction: Multiple sclerosis (MS) and chronic disabling disease of the CNS, where inflammatory lesions can be multiple and widely distributed, leading to areas of demyelination and axonal degeneration. The monoclonal antibody natalizumab, blocks integrin alpha-4-beta-1, adhesion molecule expressed on lymphocyte surface, necessary for migration to the peripheral blood to the CNS, is a disease-modifying treatment for patients with high disease activity despite treatment with beta interferon or with rapidly progressive MS. **Purpose of study:** To evaluate the effectiveness of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. **Material and methods:** Observational, prospective, open from 9 patients treated with natalizumab December 2009-January 2011. Treatment: 300 mg natalizumab monthly. Response criteria: assessment of progression of disease outbreaks, evaluation of magnetic resonance imaging features of CD19 and CD4. **Results:** Natalizumab has a different mechanism of action to other drugs, thus providing an alternative for patients refractory to conventional treatments. **Conclusions:** The effectiveness and safety obtained in our patients suggest that an alternative for refractory patients with aggressive forms of multiple sclerosis.

Key words: Multiple sclerosis, natalizumab, multiple sclerosis treatments.

* Residente de Medicina Interna.

† Medicina Interna y Neurología Clínica.

Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Arturo Violante Villanueva

Hospital Ángeles Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, Consultorio 824, Torre Ángeles, Col. Héroes de Padierna, 10700, México, D.F. Correo electrónico: aviolantev@hotmail.com

Aceptado: 07-03-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, degenerativa y crónica que afecta a los adultos jóvenes, donde su curso y evolución son indefinidos. Es la causa más frecuente de discapacidad neurológica después del traumatismo craneoencefálico (TCE). El origen es la desmielinización del sistema nervioso central en placas, en las cuales se encuentran infiltrados de CD4, así como células B y CD8.¹ El fenómeno desencadenante de la enfermedad es mixto, es decir, la susceptibilidad genética y una infección viral resultan el disparador de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son variadas: 50% de los casos son sensitivo-motoras, 20% neuritis óptica;² las manifestaciones de tallo cerebral, cerebelo y medulares no son raras (la EM es una gran simuladora).³ El planteamiento habitual en las formas recidivantes de la EM ha consistido en medir los efectos del tratamiento sobre las exacerbaciones clínicas y la discapacidad física determinadas por la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), que es útil para verificar el impacto de las nuevas terapias y el retardo de su evolución.⁴

Neuroanatomía

Las lesiones de la esclerosis múltiple varían en tamaño (1 o 2 mm a varios centímetros), estas lesiones en su fase aguda se caracterizan por tener en su periferia células inflamatorias mononucleares, células predominantemente T y macrófagos, que también se infiltran en la materia blanca circundante. En los sitios de la inflamación, la barrera hematoencefálica (BHE) se interrumpe, pero a diferencia de otras entidades como la vasculitis, la pared del vaso se mantiene intacta con sólo repercusión en la periferia de la lesión.⁵ En muchas lesiones, los autoanticuerpos específicos están presentes en la mielina, pero esto supone la acción desmielinizante directa, así como la presencia de los macrófagos y la estimulación de las células de la microglía que limpian los restos de mielina, estas lesiones en su evolución y deterioro permiten una proliferación prominente de astrocitos (gliosis). Los oligodendrocitos supervivientes pueden mielinizar los axones supervivientes desnudos, produciendo las llamadas placas de sombra; esto hace suponer que cuando existe un gran número de oligodendrocitos pueden tratar de reparar el daño pero no son capaces de mielinizar nuevamente.

Las lesiones de la EM sugieren que patologías de base fundamentalmente diferentes pueden existir en los pacientes, esta heterogeneidad depende del grado de infiltrado celular inflamatorio y su asociación con el depósito de anticuerpos y la activación del complemento,⁶ y si el objetivo de este proceso inmunopatológico es contra la

vaina de mielina en sí, o contra el cuerpo celular de los oligodendrocitos. A pesar de que la preservación relativa de los axones es típica de la esclerosis múltiple, la destrucción axonal parcial o total también puede ocurrir sobre todo en lesiones muy inflamatorias. La evidencia sugiere que la pérdida axonal contribuye a la discapacidad neurológica irreversible.

Fisiopatología

La conducción nerviosa en los axones mielinizados se produce de forma saltatoria cuando el impulso nervioso salta de un nodo de Ranvier a otro sin que haya despolarización de la membrana axonal que subyace a la vaina de mielina entre los nodos. El bloqueo de la conducción se produce cuando el impulso nervioso no es capaz de atravesar el segmento desmielinizado.⁷ Esto puede suceder cuando la membrana del axón en reposo se convierte en hiperpolarizada debido a la exposición de la tensión de canales de potasio dependientes que son normalmente enterrados debajo de la vaina de mielina. Un bloqueo de la conducción temporal a menudo sigue a un evento desmielinizante y la polarización se redistribuye a lo largo del axón desnudo, esto permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos a través del segmento sin mielina. En ocasiones, el bloqueo de la conducción es incompleto, lo que afecta, por ejemplo, a ráfagas de impulsos altos, pero no de baja frecuencia.⁸

Autoinmunidad humoral

La respuesta de anticuerpos y la activación de células B, parece ser necesaria para el desarrollo de lesiones desmielinizantes en EM. En modelos experimentales y en humanos, el aumento del número de clones de células B tiene propiedades de la memoria central postgerminal y los linfocitos que producen anticuerpos están presentes en lesiones de la EM y en el LCR en esta enfermedad.⁹ En los autoanticuerpos específicos contra la glicoproteína de mielina de oligodendrocitos se han detectado restos de placas de EM.

En el LCR, los niveles elevados de inmunoglobulinas y anticuerpos sintetizados a nivel local llamados oligoclonales, debido a que son derivados de la expansión clonal de células plasmáticas, también son exclusivos de EM. El patrón de bandas oligoclonales es único para cada individuo.¹⁰ También las citocinas y quimiocinas parecen regular muchas de las interacciones celulares que operan en la EM. Las citoquinas Th1 proinflamatorias como la interleucina IL 2, el factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IFN) pueden dañar directamente a los oligodendrocitos o la membrana de mielina.^{11,12}

Desencadenantes

Los estudios revelan que los pacientes con EM remitente-recurrente temprana, tienen brotes de manifestación aguda de la enfermedad debido a estímulos externos y su desencadenante aún es desconocido, aunque el hecho de que los pacientes experimenten recaídas después de infecciones del tracto respiratorio superior, sugiere o bien mimetismo molecular entre los virus y los antígenos de la mielina o entre virus y superantígenos de células T patógenas.

Neurodegeneración

El daño y la pérdida axonal acumulada son consideradas como la principal causa de discapacidad neurológica progresiva e irreversible en la EM. Hasta el 70% de los axones del tracto corticoespinal se pierden en pacientes con paresias avanzadas en EM.¹³ El conocimiento de los mecanismos responsables de la lesión axonal es incompleto, y aún no es claro si la desmielinización es un requisito previo para la lesión axonal

en la EM. Los axones inicialmente pueden adaptarse, pero se produce una degeneración distal con el tiempo que hace que no se regeneren; por tanto, la promoción temprana de la remielinización y la preservación de los oligodendrocitos siguen siendo importantes objetivos terapéuticos en la EM.¹⁴

Manifestaciones clínicas

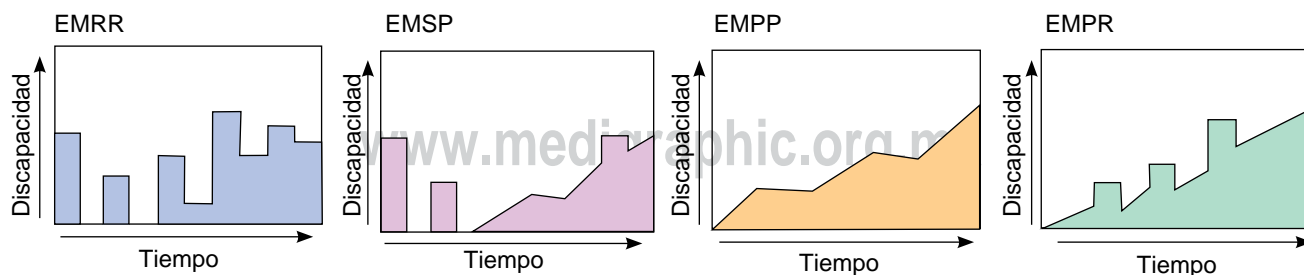
La aparición de la EM puede ser brusca e insidiosa. Los síntomas pueden ser graves o parecen tan triviales que el paciente no busca atención médica durante meses o años.¹⁵ Los síntomas de la EM son muy variados y dependen de la localización y gravedad de las lesiones en el SNC (*Cuadro I*).¹⁶⁻²⁰

Existen cuatro formas del curso de la esclerosis múltiple:

1. Recurrente/remitente (EMRR): representa el 85% de los casos, se caracteriza por ataques discretos que generalmente evolucionan a lo largo de días o semanas y a menudo hay una recuperación completa durante las siguientes semanas o meses. Sin embargo, cuando la deambulación está seriamente dañada durante un ataque, aproximadamente la mitad no mejora. Entre los ataques, los pacientes se encuentran neurológicamente estables (*Figura 1*).
2. Secundaria progresiva (EMSP): siempre comienza como EMRR. En algún momento en los cambios de curso clínico, el paciente experimenta un deterioro constante de la función no asociado con ataques agudos (que pueden continuar o cesar durante la fase progresiva). La EMSP produce una mayor cantidad de discapacidad neurológica fija que la EMRR. Para un paciente con EMRR, el riesgo de desarrollar EMSP es de alrededor del 2.5% anual, lo que significa que la gran mayoría de la EMRR, en última instancia, se convierte en EMSP. La EMSP parece representar una fase tardía de la misma enfermedad subyacente como la EMRR (*Figura 2*).
3. Progresiva primaria (EMPP): representa alrededor del 15% de los casos. Estos pacientes no experimentan ataques

Cuadro I. Variabilidad de la presentación clínica de la esclerosis múltiple.

Síntomas	Porcentaje de presentación (%)
Pérdida sensitiva	37
Neuritis óptica	36
Debilidad	35
Parestesias	24
Diplopía	15
Ataxia	11
Vértigo	6
Ataques de epilepsia paroxísticos	4
Caída vesical	4
Lhermitte y dolor	3
Demencia y otras	1



EMRR = esclerosis múltiple recurrente remitente; EMSP = esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMPP = esclerosis múltiple progresiva primaria; EMRP = esclerosis múltiple progresiva recurrente.

Figuras 1 a 4. Formas de evolución clínica de la esclerosis múltiple.

agudos, pero sí una disminución funcional constante desde el inicio de la enfermedad. En comparación con la EMRR, la distribución por sexo es aún más frecuente en mujeres que en hombres. La enfermedad comienza más tarde en la vida (edad media de ~40 años), y la discapacidad se desarrolla más rápido (al menos en relación con la aparición de los primeros síntomas clínicos) (Figura 3).

4. Progresiva/recurrente (EMPR): se superpone a la EMSP y representa alrededor del 5% de los pacientes con EM. Al igual que los pacientes con EMPP, sufren un constante deterioro de su condición desde el inicio de la enfermedad. Sin embargo, al igual que los pacientes con EMSP experimentan ataques ocasionales que se superponen a la evolución progresiva (Figura 4).²¹

Diagnóstico

En la actualidad, en el diagnóstico siguen siendo vigentes los criterios de McDonald, independientemente de que se ha tratado de adaptar nuevos consensos (Cuadro II).²²

Ante la evidencia clínica de natalizumab

En enero del 2003, *The New England Journal of Medicine* publicó los resultados obtenidos de ensayos con el medicamento en fase II, donde el natalizumab comparado con placebo supuso menos lesiones inflamatorias en SNC y menos recaídas durante un periodo de seis meses en pacientes con esclerosis múltiple activa y ofrecía datos positivos sobre la eficacia del tratamiento en la enfermedad de Chron.²³

El 28 de febrero del 2004 se publicó sobre un nuevo tratamiento cuya acción se dirige a bloquear un receptor

relacionado con la aparición de la enfermedad (EM).²⁴ El natalizumab (anticuerpo monoclonal capaz de inhibir moléculas de adhesión) fue protagonista del XX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS).²⁵ De forma inicial, el trastuzumab que se empleó en el cáncer de mama fue el modelo para el diseño de natalizumab quien evitaría de forma prometedora los daños irreversibles característicos de la esclerosis múltiple. Los linfocitos, activados por un agente patógeno que todavía se desconoce, son captados por unas moléculas de adhesión y una vez adheridas estas células inmunológicas pueden atravesar la barrera hematoencefálica favoreciendo la reacción inflamatoria y la gliosis posterior que son las características principales de la enfermedad. En junio del 2004, la revista *Neurology* publicó un estudio donde en hallazgos mediante resonancia magnética antes y posterior al tratamiento con natalizumab mejoraban significativamente, esto despertó la curiosidad de los investigadores de realizar en los análisis posteriores comparativos de natalizumab en terapia combinada con interferón y como monoterapia para reducir costos.

Nuevamente, el 8 de febrero del 2005 se publicó en los medios de comunicación la propuesta de la FDA para demostrar los efectos de la terapia tanto a largo como a corto plazo, ya que el medicamento en fase III aún no había sido aprobado por la misma, según la Wall Street Journal, y se realizó un estudio donde se combinó natalizumab con avonex (IFN B-1a), donde la efectividad rondaba el 54%. El 4 de marzo del 2005, el fármaco es retirado del mercado de forma temporal después de que dos pacientes han sufrido un grave efecto adverso y es donde se reporta el primer caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva donde se atribuye a la susceptibilidad al virus JC (que reside de forma

Cuadro II. Criterios de McDonald.

Clínica (ataques)	Lesiones objetivas	Requerimientos adicionales para hacer el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno: evidencia clínica suficiente (la evidencia adicional es deseable pero debe ser consistente con EM)
2 o más	1	Diseminación en espacio por IRM, o LCR positivo y 2 o más IRM consistentes con EM o ataque clínico posterior involucrando diferente sitio
1	2 o más	Diseminación en tiempo por IRM, o segundo ataque clínico
1 (monosintomática)	1	Diseminación en espacio por IRM o LCR positivo y 2 o más IRM consistentes con EM y diseminación en tiempo por IRM o segundo ataque clínico
0 (progresión desde el inicio)	1	LCR positivo y diseminación en espacio por evidencia de IRM de 9 o más lesiones cerebrales en T2 ,o 2 o más lesiones medulares, o 4-8 cerebrales y 1 lesión medular, o PEV positivos con 4-8 lesiones cerebrales por IRM, o PEV positivos con menos de 4 lesiones cerebrales más una medular y diseminación en tiempo por IRM o progresión continua por 1 año

común en el 80% de los adultos) por la inmunosupresión a la que supuestamente sometía el natalizumab a los pacientes tratados con éste. Cabe mencionar que habían sido atendidos 5,000 pacientes durante un año y 3,000 de éstos, sometidos en protocolos clínicos donde no se habían encontrado datos de leucoencefalopatía y el tratamiento no fue con natalizumab como monoterapia, sino combinada con interferón por lo que le resta fuerza estadística y hace suponer que se tenía un interés económico lejos de las repercusiones clínicas que mencionaban los diarios. El 18 de marzo de ese mismo año, ante la presión de la prensa, se decidió poner freno a nuevas terapias de tratamiento.

El 9 de junio del 2005, a un mes de la publicación, la revista NEJM publicó la sospecha clínica de tres casos confirmados de leucoencefalopatía y la noticia de un posible cuarto caso, por lo que la FDA argumentó que el natalizumab parece reducir el control que el organismo sano tiene sobre algunos virus que habitan de forma natural en él, y esta acción parece prolongarse hasta meses después de haber interrumpido la terapia y parece confirmar este dato otros siete nuevos casos.

El 17 de febrero del 2006 se presentó una nueva oportunidad. La Agencia Estadounidense de Fármacos y Alimentos dio su visto bueno a la reanudación del uso en ensayos clínicos de tysabri (natalizumab), en el diario *The New York Times*, argumentando que para algunas personas valía la pena utilizar el producto a pesar de los riesgos y se indicó a los laboratorios que se hiciera énfasis en la etiqueta del medicamento de los riesgos del mismo. El 2 de marzo del 2006 se revisaron, en retrospectiva, 3,000 pacientes tratados con natalizumab sin evidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva y se advirtieron resultados satisfactorios en pacientes con EMRR y sin evidencia de brotes posterior al comienzo de su administración. Finalmente, el 6 de junio del 2006, dados los hallazgos antes mencionados, la FDA aprueba el natalizumab en el caso específico de esclerosis múltiple remitente-recurrente y forma parte del programa TOUCH²⁶ (que se diseñó por recomendación del Comité Asesor de Fármacos para el sistema nervioso central y periférico de la FDA,²⁷ para llevar un exhaustivo control de los individuos que accedían a este fármaco), donde los pacientes debían someterse a controles a los tres y seis meses desde la primera administración del medicamento y después, cada seis meses sin falta. Además, realizarse, antes de iniciar la terapia, una resonancia magnética para distinguir en la imagen los síntomas de LMP y los de esclerosis múltiple.²⁸

Esto último respaldó, de forma contradictoria, a las expectativas de la evidente mejoría en los pacientes tratados con tysabri (natalizumab)²⁹ y que hasta la actualidad, las mismas fuentes que lo excluían de ser un tratamiento prometedor, ahora reconsideren en resultados objetivos y controlados el beneficio del mismo.^{30,31}

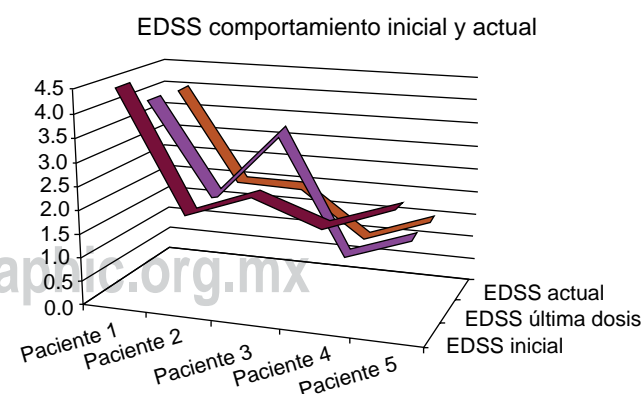
MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. El natalizumab es el primer antagonista de la integrina 4 de una nueva clase de inhibidores selectivos de las moléculas de adhesión. Recomendado por la AAN como tratamiento de primera línea en EMRR.

Se evaluaron cinco pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, diagnosticada según los criterios de McDonald, que habían recibido tratamiento con interferón-beta-1a y que tenían criterios de falla a éste. Nuestros pacientes recibieron tysabri (natalizumab) 300 µg de forma intravenosa cada cuatro semanas, en una mediana de tiempo de 48 meses con observación clínica y sin evidencia de efectos adversos durante la aplicación del medicamento supervisada por un médico. Los puntos a definir fueron la tasa de recidiva clínica, la tasa de progresión sostenida de discapacidad, determinada mediante la escala ampliada del estado de discapacidad [Expanded Disability Status Scale (EDSS)] al cabo de uno y dos años de tratamiento. Se analizaron, además, las lesiones existentes con resonancia magnética antes, durante y a los 48 meses de tratamiento (*Cuadro III*). Se evaluó la calidad de vida del paciente como factor determinante y variable no dicotómica de predictor de mejoría en la enfermedad,³² se revisaron los niveles séricos de anticuerpos antes y hasta el momento de análisis de nuestra investigación. Se presenta un estudio interim valorado mediante la escala de Fisher y ANOVA.

RESULTADOS

El número a tratar fue de cinco pacientes. De éstos, tres eran mujeres y dos hombres, con escolaridad promedio de 14.4 años; dos se dedicaban a labores del hogar, uno



EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad.

Figura 5. Evolución clínica de los pacientes durante el tratamiento.

Cuadro III. Datos generales de los pacientes tratados con natalizumab.

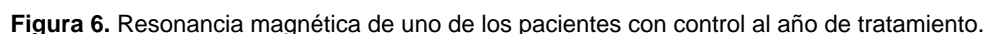
Número	1	2	3	4	5
Nombre	WSL	CAA	SAP	LMA	HJM
Edad	55	30	42	21	31
Género	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino
Escolaridad (años)	12	16	16	14	14
Ocupación	Ama de casa	Actuaria	Empresario	Estudiante	Ama de casa
Ant. Familiares	SAI	Alzheimer AM	DM2	Negado	DM2
Tabaquismo	Negado	Negativo	20 c/d	Negado	Negado
Fecha de inicio	2006	Jul-03	15/09/2006	Sep-08	29/11/2004
Fecha Dx	Jun-06	Jul-03	18/09/2006	Ene-09	Nov-04
Manifestación clínica inicial	Neuritis óptica izquierda	Neuritis óptica derecha	Mielitis transversa C5C6	Neuritis óptica izquierda	Neuritis óptica derecha
Fecha del segundo brote	Feb-2008	2007	Ene-06	Ene-09	Ago-08
N. de brotes (previo a natalizumab)	02/01/1900	1	4	3	1
Criterio de falla al IF	2 brotes e incremento EDSS < 1 año	Lesiones nuevas (7) pese a IFB.1a	Incremento EDSS < 1 año y psicosis	Incremento EDSS < 1 año y más de 7 lesiones	Efectos adversos
EDSS inicial	4.5	2	2.5	2	2.5
EDSS última dosis	4	2	3.5	1	1.5
EDSS actual	4	2	2	1	1.5
Resonancia magnética basal	5/05/2008 nuevas lesiones + mielitis óptica	2010/sin aumento de lesiones	09/2009 lesiones periventriculares y lesión talámica izquierda	9/2010 hoyos negros, lesiones desmielinizantes periventriculares	10/2010 hoyos negros talámicos
Tx: dosis/periodo	IF B 1b/Dic-2006-feb-2009	IF B 1 a 6 mill x sem/2008-2010	IF B 8 mill x 3 meses	IF B 8 mill x 8 meses	IF 3 mill/ feb-2005 a sep-2009
Inicio infusión Ntz	03/12/09	27/08/2010	Ago-09	Nov-10	Mar-10
Número infusiones	13	5	14	3	10
Eventos adversos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Sub Linf CD3 %-cels	1,263	1,643	2,226	1,492	1,813
Sub Linf CD8 %-cels	456	524	710	566	578
Sub Linf CD4 %-cels	791	1,030	1,437	893	1,322
Sub Linf CD19 %-cels	210	265	1,371	449	1,494
Sub Linf CD56 %-cels	401	482	199	388	747
Calidad de vida	(90)	(80)	(90)	(80)	(95)

SAI: sin antecedentes de importancia, EDSS = escala ampliada del estado de discapacidad.

era estudiante, otro, empresario y el último, actuaria. La manifestación clínica de inicio fue neuritis óptica unilateral en cuatro casos y mielitis transversa en un caso. El comportamiento de la enfermedad fue fluctuante durante el tratamiento (*Figura 5*), pero el número de brotes en la muestra con 48 meses de tratamiento fue de cero casos y el número de eventos adversos serios y no serios en la muestra con 48 meses de tratamiento fue de cero casos también. Esto se observó con control de resonancia magnética sin cambios o nuevas lesiones (*Figura 6*).

CONCLUSIONES

La eficacia y seguridad del natalizumab durante 48 meses de tratamiento en esta muestra de cinco pacientes con esclerosis múltiple definida con comportamiento clínico remitente-recurrente han sido satisfactorias en este análisis interim. Estos resultados se asemejan a la reducción reportada en el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad y la tasa de recidiva clínica en los pacientes con esclerosis múltiple recidivante.³³ Los inhibidores de las moléculas de adhesión parecen prometedores como tratamiento efectivo



REFERENCIAS

- ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 10, No. 2, abril-junio 2012

25. Amezcua L, Lund B, Weiner L, Islam T. Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression. *Mult Scler* 2011; 17(8): 1010-1016.
26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
27. Prescott JP, Factor S, Pill MW, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(1): 44-52.
28. Rajagopalan K, Agarwal S, Hou L, Kamat S, Stephenson J. What do multiple sclerosis patients experience? Effect of natalizumab on disease-specific quality of life over time. *Mult Scler* 2009; 15: S1267.
29. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006; 66: 1696-1702.
30. National Multiple Sclerosis Society. Epidemiology of MS. Available in: <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/who-gets-ms/epidemiology-of-ms/index.aspx>
31. www.nejm.org
32. Foley J. Recommendations for the selection, treatment, and management of patients utilizing Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2010;16:S178-S183.
33. Pelegrín MMA, Gómez-Conesa A. Quality of life questionnaires for multiple sclerosis. *Fisioterapia* 2002; 24(2): 56-62.

www.medigraphic.org.mx