

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON OCRELIZUMAB EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LAS UNIDADES DE NEUROLOGÍA DE LOS  
HOSPITALES PADRE BILLINI Y JOSÉ MARÍA CABRAL Y BÁEZ JULIO, 2018 -  
MAYO, 2022.



Trabajo de grado presentado por:  
José Gabriel Remigio Sánchez y Héctor Bienvenido Cefas López Rodríguez  
para optar por el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2022

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente

FDA: Federal Drugs Administration

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

TC: Tomografía Computarizada

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

OMS: Organización Mundial de la Salud

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad

INCART: Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Tavares

TX: Tratamiento

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	11
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	15
II. Planteamiento del problema	16
III. Objetivos	17
III.1. General	17
III.2. Específicos	17
IV. Marco teórico	18
IV.1. Esclerosis Múltiple	18
IV.1.1. Historia	18
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Etiología	21
IV.1.4. Tipos de Esclerosis Múltiple	23
IV.1.5. Fisiopatología	24
IV.1.6. Epidemiología	25
IV.1.7. Diagnóstico	26
IV.1.7.1. Clínica	27
IV.1.7.2. Laboratorio	27
IV.1.7.3. Imágenes	28
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	29
IV.1.9. Tratamiento	31
IV.1.9.1. Ocrelizumab	33
IV.1.10. Complicaciones	34
IV.1.11. Evolución	34
IV.1.12. Pronóstico	35

V. Operacionalización de las variables	37
VI. Material y métodos	42
VI.1. Tipo de estudio	42
VI.2. Área de estudio	42
VI.3. Universo	43
VI.4. Muestra	43
VI.5. Criterio	43
VI.5.1. De inclusión	43
VI.5.2. De exclusión	43
VI.6. Instrumento de recolección de datos	44
VI.7. Procedimiento	44
VI.8. Tabulación	44
VI.9. Análisis de datos	44
VI.10. Consideraciones éticas	45
VII. Resultados	46
VIII. Discusión	77
IX. Conclusión	85
X. Recomendaciones	87
XI. Referencias	88
XII. Anexos	91
XII.1. Cronograma	91
XII.2. Escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke	92
XII.3. Instrumento de recolección de datos	94
XII.4. Costos y recursos	96
XII.5. Evaluación	97

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco en primer lugar, a Dios quien me ha dado la fortaleza de siempre seguir adelante y me dio la bendición de pertenecer a mi amada familia.

A mis padres, Luis Roberto Remigio Piña y María Altagracia Sánchez Mercedes, por darme la vida, por su dedicación, paciencia y apoyo no solo en mis años como estudiante universitario sino también en mi formación como persona. Agradezco todos los sacrificios hechos para poder lograr mantenerme en el sendero correcto y también porque siempre mostraron amor incondicional.

A mi novia, Laura Carrasco, por siempre estar presente en mis años académicos, siempre apoyándome e impulsándome a ser mejor, siempre dispuesta a sacrificar su tiempo para ayudarme a cumplir con mis metas.

A mi compañero de estudio, Nathanael Camilo, por haberme impulsado a comenzar a estudiar en un momento cuando estaba desenfocado en mis estudios, por ser mi sana competencia para siempre poder aprobar las materias.

A nuestro asesor clínico, el Dr. Héctor Isaac Pillot, antes de ser mi asesor fue el maestro que me marcó como estudiante, fue el profesor que más me llevó a leer, pero me mantuvo siempre interesado en la materia, como asesor siempre estuvo dispuesto a hacer viajes, reuniones y tomar de su propio tiempo para poder apoyar nuestra tesis.

A nuestro asesor metodológico, el Dr. Rubén Darío Pimentel, quien siempre fue muy diligente al momento de explicar los pasos a seguir, siempre disponible y con la voluntad de ayudar.

A todos los demás miembros de mi gran familia, tías, tíos, abuelo, abuela, primos, primas, hermanos, hermanas, somos una familia muy grande y unida, que siempre nos apoyamos unos a los otros y han sido parte de mi camino y formación desde que tengo memoria, y sé que mi triunfo también es de ellos.

A mi suegra, Irene Burgos, que me preparaba comida para esos días largos de universidad, así evitar ingerir comida no saludable.

A mi segunda madre, Emilia, que siempre tenía tiempo para escucharme en momentos difíciles y aconsejarme con su sabiduría.

José Gabriel Remigio Sánchez

Agradezco en primer lugar, a Dios quien siempre me mantuvo en el camino sin importar que tantas veces me desviase.

A mis padres, Flavia Virginia Rodríguez Guillén y Héctor Bienvenido López Mota, por siempre apoyarme y hacer hasta lo imposible para que yo realizara mis sueños.

A mi abuela María Dolores Guillén, quien siempre creyó en mí desde el día en que le prometí que sería médico, hasta el día en el que cumplí dicha promesa.

A mi hermano Hermes, por apoyarme de su manera peculiar pero efectiva y consistente.

A Digna, a ti quien llegó a mi vida, sin saber que serías una parte tan importante de mí, quien me brindaría tranquilidad en los momentos de estrés y ansias, y quien me diría constantemente “tú puedes, no te rindas, ya falta poco”, Gracias por todo.

A mi compañero de tesis José Gabriel Remigio, con quien hice equipo en el momento más complicado del proceso y que debido a ti todo fue más rápido, gracias por tenerme paciencia cuando olvidaba las cosas o cuando estuve a punto de dejar todo de lado, y por mantenerme con los pies en la tierra todo el tiempo.

A mis amigos y colegas: Nathanael Camilo, Christopher Hernández, Camila Romero, Ricardo Marte, Jesmari Pichardo, Juan Salvador Genao, Jassiel Gerónimo, Daniel Soto y Luz del Alba Pérez, debido a ustedes ningún momento se sintió monótono ni aburrido y cada día era una experiencia agradable.

A mi hermano de otra madre Oliver de León, por enseñarme a siempre dar lo mejor de mí y jamás conformarme con menos de lo que puedo conseguir.

Al Dr. Héctor Isaac Pillot, gracias por ser el maestro que me ilusiono aún más con esta ya tan hermosa carrera, por su total disposición a la hora de asesorarnos con nuestro trabajo y por su actitud tan alegre y amigable pero respetuosa en todas y cada una de nuestras interacciones.

A la Dra. Jeannette Báez por mantenerse siempre atenta y dispuesta a ayudar.

A Rubén Darío Pimentel por su dedicación y disponibilidad.

A Angela Díaz por su disposición y su tiempo.

Héctor B. Cefas López Rodríguez

## **DEDICATORIAS**

Este trabajo de grado se lo dedico primero a Dios, quien me ha dado su bendición y amor permitiendo levantarme todos los días.

A toda mi familia, especialmente a mis padres que siempre me han dado su apoyo incondicional y siempre me han impulsado a seguir adelante.

A todas las personas que están luchando contra la enfermedad tratada en este trabajo, así como a los profesionales de la salud que cada día dan lo mejor de sí para ayudar a sus pacientes.

A los futuros estudiantes de medicina, que puedan utilizar y mejorar la investigación que se hizo en este trabajo.

A todo aquel que lucha por sus sueños.

José Gabriel Remigio Sánchez

A Dios, quien me permitió llegar hasta aquí y jamás me dejó solo durante todo el camino.

A mis Padres Héctor López y Flavia Rodríguez quienes con mucho amor siempre me apoyaron y creyeron en mí.

A mi abuela y hermano por comprender el sacrificio que conlleva esta carrera y apoyarme incondicionalmente.

Mis amigos y compañeros quienes hicieron que todo el trayecto fuese una experiencia increíble e inolvidable.

A la Universidad Pedro Henríquez Ureña, en donde inicié y terminé este viaje, y en donde forjé innumerables lazos y recuerdos.

Héctor B. Cefas López Rodríguez

## **RESUMEN**

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple (EM) es una de las enfermedades desmielinizantes más importantes. Genera un gran impacto sobre la calidad de vida de quienes la padecen y no posee un tratamiento curativo hasta el momento.

**Objetivo:** Investigar el uso del Ocrelizumab como tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple en los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez, durante el período de julio 2018 – mayo 2022.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de recolección retrospectiva de datos. Se llevó a cabo en el Departamento de Neurología de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez. Un total de 41 pacientes fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó un cuestionario: el instrumento de recolección de datos. Los datos obtenidos fueron analizados y tabulados a través de Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS.

**Resultados:** La Esclerosis Múltiple Remitente-recurrente fue la más prevalente, mientras que los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, fueron quienes empeoraron en mayor medida. El rango de edad predominante fue entre los 30 y 39 años. El sexo predominante fue el femenino. La mayoría de los pacientes tenían un tiempo de diagnóstico entre 1 y 5 años, los que a su vez conforman en su gran mayoría el grupo que presentó una respuesta positiva al tratamiento con Ocrelizumab. Antes del tratamiento con Ocrelizumab, se ve una cantidad mayor de pacientes con una puntuación en la EDSS de 3, mientras que la mayor puntuación que podemos ver en la muestra es de 9, aunque solo un paciente presentó este grado de enfermedad. Después del tratamiento podemos ver un aumento en los pacientes con puntuación de 4.5, siendo 7, en relación a antes del mismo, los cuales sumaban 6.

**Conclusión:** El Ocrelizumab es el tratamiento más efectivo para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple de los tipos remitente-recurrente y primaria progresiva. Se vio una marcada mejoría en los pacientes con el tipo remitente-recurrente, mientras que en los pacientes con el tipo primaria progresiva, se vio que la mayoría no tuvo mejorías significativas, pero sí se logró una estabilidad en la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, remitente-recurrente, primaria progresiva, Ocrelizumab, neurología.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple Sclerosis (MS) is one of the most common demyelinating diseases. It generates a great impact on the quality of life of those who suffer from it and does not have a curative treatment so far.

**Objective:** To investigate the use of Ocrelizumab as a treatment in patients with Multiple Sclerosis at the Padre Billini and José María Cabral y Báez Hospitals, during the period of July 2018 - May 2022.

**Material and methods:** An observational, descriptive and cross-sectional study of retrospective data collection was carried out. It took place in the neurology department at the Hospitals, Padre Billini and José María Cabral y Báez. A total of 41 patients were selected according to the inclusion and exclusion criteria. A questionnaire was used: the data collection instrument. The data obtained were analyzed and tabulated using Microsoft Excel and the statistical program SPSS.

**Results:** Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis was the most prevalent, while patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis worsened to a greater extent. The predominant age range was between 30 and 39 years. The predominant sex was female. Most of the patients had a diagnosis time between 1 and 5 years, which in turn make up the vast majority of the group that presented a positive response to treatment with Ocrelizumab. Before treatment with Ocrelizumab, a greater number of patients are seen with an EDSS score of 3, while the highest score that we can see in the sample is 9, although only one patient presented this degree of disease. After treatment we can see an increase in patients with a score of 4.5, being 7, in relation to before treatment, which added up to 6.

**Conclusion:** Ocrelizumab is the most effective treatment for Multiple Sclerosis of the relapsing-remitting and primary progressive types. A marked improvement was seen in patients with the relapsing-remitting type, while in the patients with the primary progressive type, it was seen that the majority did not have significant improvements, but stability in the progression of the disease was achieved.

**Keywords:** multiple sclerosis, relapsing-remitting, primary progressive, Ocrelizumab, neurology.

## I. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica y progresiva del sistema nervioso central. Esta enfermedad incapacita a quien la padece en un lapso de tiempo que varía de persona a persona. Existen 4 tipos principales de esta enfermedad y el tratamiento se efectúa tras determinar cuál es la padecida por el paciente. Esta es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, cuya evolución es impredecible y sus efectos y síntomas son muy variados.<sup>7</sup>

Los cuatro tipos principales de Esclerosis Múltiple son: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, Esclerosis Múltiple secundaria progresiva y Esclerosis Múltiple progresiva recidivante que es la menos común de todas.

En relación con la patología expuesta el Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, diseñado para unirse selectivamente a la proteína CD20 situada en la superficie de ciertos linfocitos B, causantes del daño a la vaina de mielina y el axón. Este medicamento fue aprobado para tratar tanto la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva como la Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente. Este medicamento no es la cura de la enfermedad, pero se ha determinado que puede reducir de manera considerable la progresión de la misma así mejorando la calidad de vida del paciente durante el transcurso de esta aflicción.<sup>4</sup>

El Ocrelizumab ha demostrado eficacia en disminuir la velocidad con la que progresa la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva y Recurrente-Remitente. En varios estudios se ha podido demostrar que esta es la mejor opción que tenemos actualmente para lograr mejorar la calidad de vida de esos pacientes que padecen esta enfermedad.

En países templados la Esclerosis Múltiple no es tan abundante como en países desarrollados. Se registran 2.5 casos de Esclerosis Múltiple por cada 100 mil habitantes lo que nos posiciona como uno de los países de baja prevalencia.

### I.1. Antecedentes

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, *et al*, en el año 2011, colaboración internacional de Massachussets Medical Society en conjunto con otros 23 países, iniciaron un estudio en el que tenían como propósito analizar la eficacia del Ocrelizumab vs el Interferón Beta-1a en subgrupos de pacientes con Esclerosis Múltiple

recurrente. Este fue un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, prospectivo. La muestra fue de un total de 1,656 pacientes, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos diferentes: OPERA I (821) y OPERA II (835). Una vez formados los grupos, fueron asignaron los pacientes aleatoriamente en una proporción 1:1, para recibir Ocrelizumab a una dosis de 600 mg por medio de infusión intravenosa cada 24 semanas, administrado en dos infusiones de 300 mg en los días 1 y 15 para la primera dosis y como una infusión única de 600 mg a partir de ahí, o interferón beta-1a a una dosis de 44 microgramos administrado de forma subcutánea tres veces semanal, durante las 96 semanas del periodo del tratamiento. Los pacientes en cada grupo recibieron un placebo subcutáneo o intravenoso, según fuese apropiado. Todos los pacientes recibieron una dosis de 100 mg de metilprednisolona intravenosa antes de cada infusión. Profilaxis con agentes antipiréticos o analgésicos y antihistamínico fueron recomendados, pero la decisión de usarlos se dejó a decisión del centro de infusión.<sup>1</sup>

En los resultados arrojados, observaron la ratio de recurrencias a las 96 semanas en el grupo OPERA I fue de 0.16 para el Ocrelizumab, comparado con 0.29 del interferón beta-1a (teniendo una diferencia de 0.14 [basado en datos sin redondear]). En el grupo OPERA II, la ratio de relapsos a las 96 semanas fue de 0.16 para el Ocrelizumab, comparado al 0.29 del interferón beta-1a (teniendo una diferencia de 0.14). Estos hallazgos indican una ratio de recurrencias de un 46 por ciento más bajo con Ocrelizumab en el grupo OPERA I y un 47 por ciento más bajo con Ocrelizumab en OPERA II. Además, también se demostró que los pacientes bajo tratamiento con Ocrelizumab tuvieron una menor ratio de progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas y a las 24 semanas comparado con el interferón beta-1a. El Ocrelizumab también estuvo relacionado con un mayor índice de mejoría de la discapacidad confirmada a las 12 semanas que el interferón beta-1a.<sup>1</sup>

Daniels K, van-der-Nat PB, Frequin STFM, van-der-Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, *et al*, realizaron un estudio en el año 2018 cuyo objetivo fue demostrar la efectividad del Ocrelizumab en el mundo real, fuera de un ambiente controlado. Este es un estudio de cohorte retrospectivo que se realizó en el Hospital San Antonio. El total de pacientes examinados fueron todos los que iniciaron tratamiento con Ocrelizumab desde el periodo en el que estos estuvieron disponibles para su uso en pacientes

diagnosticados con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (abril 2018), no hubo criterios de exclusión ni inclusión debido a que la intención es realizar un estudio fuera de un ambiente controlado. Como parte de su tratamiento clínico, los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva recibieron dos infusiones intravenosas de Ocrelizumab de 300 mg con 14 días de diferencia. Siguiendo protocolos regulares, los pacientes fueron examinados por un neurólogo cada 12 semanas, antes y después de la administración del Ocrelizumab.<sup>2</sup>

El punto primario de este estudio fue comparar la proporción de empeoramiento de la discapacidad en los pacientes antes versus después del Ocrelizumab. Los resultados arrojados indicaron que antes del Ocrelizumab la proporción del empeoramiento de la discapacidad eran significativamente más altos, mostrándonos como a las 12 semanas de la primera infusión de Ocrelizumab ya la proporción era menor (.06) que antes del tratamiento (.09). Esto nos sugiere que el Ocrelizumab estabilizó la progresión de la discapacidad, además, 3 de los pacientes indicaron que su discapacidad mejoró con el tiempo después de la administración del tratamiento. Un paciente que ganó 2.5 puntos de salud en la escala ampliada de estado de discapacidad mejoró su habilidad para caminar sin ayuda, distancia caminando ( $\geq 20$  metros con ayuda versus  $\geq 500$  metros sin ayuda), y balance. Los otros 2 ganaron 0.5 puntos de salud en la escala ampliada de estado de discapacidad también reportaron un incremento en su habilidad para caminar (constante asistencia bilateral versus asistencia unilateral) o distancia caminando ( $\geq 200$  metros versus  $\geq 300$  metros).<sup>2</sup>

Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, *et al*, en el año 2020, Alemania, realizaron una investigación que tuvo como objetivo proveer experiencia en el mundo real de pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Ocrelizumab. Este es un estudio de tipo retrospectivo, en el que se analizaron los datos de todos los pacientes con Esclerosis Múltiple que recibieron al menos un tratamiento inicial de dos ciclos de Ocrelizumab. La población fue de 210 pacientes, los cuales recibieron dos ciclos de Ocrelizumab 300 mg con un intervalo de dos semanas en el departamento de neurología de las universidades de Mainz, Münster y Cologne (todas en Alemania). Las evaluaciones de relapsos clínicos o progresión de la enfermedad durante el cambio en

el tratamiento y después de la iniciación del Ocrelizumab fueron obtenidos mediante la revisión de reportes médicos y cartas hasta junio 1, 2019.<sup>3</sup>

De los 210 pacientes identificados que recibieron tratamiento con Ocrelizumab, 26 por ciento de los pacientes tenía Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, mientras que el 74 por ciento de estos tenía Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente o Esclerosis Múltiple secundaria progresiva activa en curso. 24 por ciento de los pacientes no tenían tratamiento previamente, mientras que 76 por ciento había recibido inmunoterapia anteriormente. Después de la iniciación con Ocrelizumab, 13 por ciento de los pacientes con Esclerosis Múltiple secundaria progresiva activa y Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente experimentaron un relapso (dejándolo en una ratio de recurrencia anual de 0.17), y cinco por ciento de todos los pacientes con Esclerosis Múltiple experimentaron una progresión de la discapacidad a las 12 semanas. El tratamiento fue generalmente bien tolerado, aunque efectos secundarios de corto plazo fueron registrados, incluyendo reacciones a la infusión directa e infecciones leves. Con esto, se demuestra que el tratamiento con Ocrelizumab puede estabilizar a pacientes con o sin tratamiento previo, indicando que es una opción siguiendo a potentes fármacos para la Esclerosis Múltiple como natalizumab y fingolimod.<sup>3</sup>

Montalban X., Hauser S.L, Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi J., *et al*, en el 2017, colaboración internacional de varios países y universidades realizaron un estudio para comparar la efectividad del Ocrelizumab frente a un placebo en la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva. Este fue un estudio fase 3, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo. En este grupo se asignaron de manera aleatoria 732 pacientes en una relación 2:1 para recibir Ocrelizumab intravenoso (600 mg) o el placebo cada 24 semanas por al menos 120 semanas y hasta que hubiera ocurrido un número de eventos confirmados de progresión incapacitantes ya preestablecidos. El punto principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con progresión confirmada de discapacidad a las 12 semanas en análisis del tiempo al evento.<sup>4</sup>

El porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue de 32.9 por ciento con Ocrelizumab y 39.3 por ciento con el placebo. El porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada las 24 semanas fue de 29.6 por ciento con Ocrelizumab y 35.7 por ciento con el placebo. A la semana

120, el desempeño en la prueba de caminar 25-pies durante un periodo de tiempo había empeorado en un 38.9 por ciento con el Ocrelizumab y un 55.1 por ciento con el placebo. El volumen total de lesiones cerebrales en la imagen de resonancia magnética disminuyó un 3.4 por ciento con Ocrelizumab y un 7.4 por ciento con el placebo. El porcentaje de pérdida de volumen cerebral fue 0.90 por ciento con Ocrelizumab y 1.09 por ciento con el placebo. Entre los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, el Ocrelizumab se asoció con bajos porcentajes de progresión clínica y de imagen de resonancia magnética en comparación con el placebo.<sup>4</sup>

## I.2. Justificación

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante, que causa en la mayoría de los casos incapacidad para llevar a cabo las actividades diarias necesarias para ser un miembro totalmente funcional en la sociedad. Al escuchar el diagnóstico de esta enfermedad, los pacientes de inmediato comienzan a limitar por completo sus actividades y entran en un periodo de sentimiento de desesperanza a consecuencia de no estar bien educados sobre la misma. Si bien es cierto no existe cura para esta enfermedad, hay tratamientos muy eficaces para tratar la evolución de esta y mejorar los síntomas.<sup>5</sup>

El Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el antígeno CD20 de las células B, es el primer fármaco que ha demostrado poder frenar de forma significativa la progresión de la discapacidad en 12 y 24 semanas en pacientes con EMPP. Es también eficaz en el control de la actividad clínica y radiológica en pacientes con EMRR, su aprobación e indicación engloban ambos fenotipos de la enfermedad.

En el presente trabajo se evaluó cómo este medicamento favorece o desfavorece a aquellas personas que padecen esta enfermedad en República Dominicana. No existe publicación alguna sobre este medicamento en la comunidad dominicana. Con esta investigación se ha podido recolectar datos que nos ayudarán a una mejor comprensión de este medicamento para poder crear un buen plan de tratamiento para esta enfermedad en la comunidad dominicana.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aun teniendo en cuenta el amplio conocimiento adquirido durante los años sobre la Esclerosis Múltiple, sin el debido diagnóstico y posterior tratamiento, esta es capaz de incapacitar a quien la padezca.

En todo el mundo, la prevalencia media estimada de Esclerosis Múltiple es de 30 por cada 100,000 habitantes. A nivel mundial, la incidencia media de casos nuevos al año es de 2.5 por cada 100,000 habitantes. Entre las diferentes regiones, la prevalencia media estimada es más alta en Europa, 80 por cada 100,000 habitantes. A esto le sigue una prevalencia por cada 100,000 de 14.9 en las regiones del Mediterráneo oriental, 8.3 en las Américas, 5.0 en el Pacífico occidental, 2.8 en el sudeste asiático y 0.3 en África.<sup>6</sup>

Teniendo en cuenta esta información, podemos plantearnos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez Julio, 2018 – Mayo, 2022?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Determinar la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez en el periodo Julio, 2018 – Mayo, 2022.

#### III.2. Específicos

Determinar la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez en el periodo Julio, 2018 – Mayo, 2022, según:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Tiempo del diagnóstico.
4. Efectos adversos.
5. Tratamiento previo.
6. Tipo de Esclerosis Múltiple.
7. Tiempo desde la aparición del primer síntoma de Esclerosis Múltiple.
8. Número de lesiones en resonancia magnética.
9. Tiempo de tratamiento con Ocrelizumab.
10. Signos y síntomas antes del tratamiento.
11. Signos y síntomas después del tratamiento.
12. Puntuación EDSS antes del tratamiento.
13. Puntuación EDSS después del tratamiento.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Esclerosis Múltiple**

#### **IV.1.1. Historia**

Como establece un breve recopilatorio de los diferentes descubrimientos e historia de la Esclerosis Múltiple. Afirma que la enfermedad aparece al este de Europa y que, con el paso del tiempo, mediante diferentes civilizaciones y acontecimientos va evolucionando, adoptando nuevas formas y características hasta que en el siglo XIX atraviesa el océano.

Se cree que la Esclerosis ha sido descubierta hace siglos. Desde entonces se han planteado cuestiones sobre sus síntomas y efectos en el ser humano. Numerosas investigaciones y aportaciones han afirmado que se trata de una enfermedad propia del sistema nervioso central que afecta a todas las edades. Muchos resultados y análisis han corroborado que sí que hay una preferencia hacia los individuos jóvenes, volviendo a la veracidad de resultados posiblemente ocasionados por factores climáticos o factores genéticos.<sup>7</sup>

Las más antiguas descripciones relacionadas con la Esclerosis Múltiple ocurren en Isla Sagra, con un santo llamado San Torlakr (1133-1193) quien presenta una ceguera y disturbios del lenguaje ocasionales en el tiempo. Hay razones para creer que la E.M apareció en individuos escandinavos antes del siglo XI y que fue esparcida por los vikingos por todo Europa. Diferentes relatos biográficos afirman descripciones de pacientes con esta enfermedad que se remontan al año 1380, comenzando por los síntomas de una monja holandesa (Santa Lidwina Van Schiedam), quién afirma en algunos escritos como comenzó a padecer diferentes manifestaciones neurológicas en diversos periodos de tiempo. Estos trastornos se caracterizaban por una dificultad de la marcha, debilidad en una extremidad, ceguera, disturbios sensitivos etc. Del mismo modo, Augustus Frederick d'Este (1784-1848), hijo ilegítimo del Rey Jorge III de Inglaterra, anotó en su diario varias afirmaciones sobre una pérdida de visión puntual que recuperó al cabo de un par de semanas. Posteriormente se sabe que volvió a recaer en numerosos episodios de desorden neurológico, seguidos de recuperaciones parciales.<sup>7</sup>

Actualmente, este diario se utiliza como una verdadera reseña histórica, muy importante para la medicina, pues se sabe que en el siglo XIX solo podían acceder a

dicha información la clase alta de la sociedad. Es admirable como Augustus Frederick desarrolló su lucha y sufrimiento en el intento de comprender y vivir con esta enfermedad.

Jean-Martin Charcot (1825-1893) fue quien descubrió más acerca de la Esclerosis Múltiple. Era profesor de neurología en la Universidad de París, gracias a sus estudios y contribuciones a la especialidad. En su primer caso, Charcot llegó a observar a una mujer que sufría de temblores, movimientos y visión anormal en los ojos. Al morir y practicarle la autopsia, descubrió que en su cerebro había placas o cicatrices, hoy conocidas como marcas significativas de la enfermedad. Con anterioridad a él, fue el especialista alemán Friedrich Theodor Von Frerichs (1819-1845) quien reveló las características clínicas y patológicas de la E.M. Dio a conocer la enfermedad mediante diferentes episodios de caídas y cuadros progresivos de pacientes. Él decía que la enfermedad era más concreta en jóvenes y que los factores climáticos influían favorable o desfavorablemente en el desarrollo de la enfermedad. En 1849, 19 años antes de la aparición de Charcot, sugirió llamar a esta patología «Herskleroses». Frerichs, es para muchos, el padre de la concepción moderna de la E.M, pero en su momento no tenía la credibilidad ni el apoyo que más tarde tendría Charcot.<sup>7</sup>

Charcot estaba cuando se dio una descripción detallada acerca de la naturaleza transitoria de los síntomas y la posibilidad de remisiones en esta enfermedad. Charcot la reconoció como enfermedad en 1868 y la denominó Esclerosis en Placas. Sostuvo una teoría denominada «triada de Charcot» donde destacaba 3 características, indicadores principales de la enfermedad: presencia de temblores de intención, nistagmus y palabra escandida. El temblor intencional (sucede cuando se mueven las manos o la parte afectada del cuerpo y desaparece cuando están en reposo) se podría relacionar con la ataxia (dificultad de la articulación de algunos movimientos debido a una enfermedad neurológica), el nistagmus (movimiento involuntario, rápido y repetitivo de los ojos) se puede relacionar con la diplopía (trastorno de la visión que consiste en ver doble) y el habla escandida (trastorno del habla en el que las sílabas de las palabras están separadas con pautas) con disartria (dificultad para articular bien sonidos y palabras).<sup>7</sup>

Además de que sus observaciones se hicieron ampliamente conocidas (fueron publicadas por diferentes revistas), consiguió describir la pérdida de la mielina como causa principal de las manifestaciones de la E.M. Aunque hoy se considera la concepción

de Charcot como el punto de partida de la visión moderna de la E.M, él mismo reconoció la contribución de otros investigadores en quienes se apoyó, entre ellos Von Frerichs, Albert Von Zenker o Carl Frommann, y discípulos suyos como Edouard Brissaud, Désiré M. Bourneville y Pierre Marie. Fue Charcot junto a este último, quienes postularon el posible origen de la enfermedad, relacionándolo con alguna teoría infecciosa.<sup>7</sup>

En el siglo XIX, la gente solo hacía caso a rumores, supersticiones y sabiduría, ya que no habían descubierto medicamentos para combatir la enfermedad. Solo eran claros y precisos a la hora de referirse al diagnóstico. Fue en el año 1838 cuando se empezaron a procesar dibujos de pacientes con E.M. Sin embargo, todo el mundo investigaba e intentaba abrirse paso en el mundo científico y descubridor de la enfermedad, tanto, que muchos hacían cualquier cosa por atribuirse algún mérito. Uno de estos casos fue el de unos científicos que quisieron atribuirse algún mérito al hablar de una posible descripción de la enfermedad. Estos fueron el francés Jean Cruveilhier y el inglés Robert Carswell, quienes realizaron diferentes publicaciones durante 3 largos años.

En este siglo resaltó la importancia de la neurología francesa, sobre todo durante la segunda mitad, pues fue sin duda un factor fundamental para que los conceptos de Charcot se difundieran y fueran aceptados a nivel mundial. Hasta que en el s. XX, otros autores comenzaron a desarrollar la teoría inmunológica en la que los niveles de mielina eran los claros protagonistas de la enfermedad. Así, surgió un alto nivel de popularidad entre las diferentes aportaciones de pruebas, como la resonancia magnética, con la que se aseguró un seguimiento continuo y eficaz del curso clínico de la enfermedad, objetivando sobre la efectividad terapéutica de diferentes fármacos y soluciones. Ya en el s. XXI, a partir del avance tecnológico y del mejor conocimiento de la enfermedad, se proponen nuevos criterios diagnósticos y se utilizan alternativas terapéuticas orales. En este siglo se presenta un gran desafío a los adelantados de la genética, biomarcadores y medicamentos de mayor eficacia.<sup>7</sup>

#### IV.1.2. Definición

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central, cuya evolución es impredecible y sus efectos y síntomas son muy variados. Se denomina desmielinizante porque es una enfermedad autoinmune debida a la

desnutrición de la capa de mielina y de las fibras nerviosas, además de un daño cerebral progresivo. Diferentes especialistas coinciden en su definición y significado, aunque, siempre de diferente manera.

#### IV.1.3. Etiología

Hay factores ambientales y genéticos que están involucrados en la etiología de la enfermedad, pero no se ha dilucidado una causa específica. Dentro de los factores ambientales se ha propuesto que una mayor latitud se correlaciona con una mayor incidencia, prevalencia y mortalidad, siendo la exposición a los rayos ultravioleta (UVR) y la vitamina D los factores aparentemente contribuyentes a esta asociación. Sin embargo, también se ha reportado incremento de EM en países con exposición solar importante.<sup>8</sup>

El factor genético conocido más potente que influye en la predisposición a la EM es el haplotipo HLA-DRB1\*1501. Sin embargo, no es esencial para la aparición de la EM, aumenta el riesgo de dos a cuatro veces y se encuentra en el 20 por ciento al 30 por ciento de las personas sanas. El análisis de ligamiento y asociación de 931 tríos familiares (personas con EM y sus padres) realizó el cribado de 300 000 polimorfismos mono nucleotídicos e identificó dos genes fuera de la región HLA: el gen del receptor  $\alpha$  de la interleucina 2 (IL2RA) y el gen del receptor  $\alpha$  de la interleucina 7 (IL7RA), que también aumentan el riesgo de sufrir EM. El IL2RA codifica la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2, que es esencial para la regulación de respuestas de los linfocitos T y se ha visto implicado en la patogenia de otras enfermedades autoinmunitarias, entre ellas la enfermedad de Graves y la diabetes mellitus de tipo 1. El IL7RA codifica la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-7. Ésta actúa en la homeostasis de los linfocitos T de memoria en pacientes con EM. El efecto de estas variantes alélicas sobre el riesgo global de la EM es escaso, aunque estadísticamente significativo. Es probable que se lleguen a identificar otras variantes alélicas que confieran riesgo.<sup>9</sup>

El rol de la exposición solar en la EM está documentado. Personas con actividad queratínica elevada tienen una prevalencia mucho menor de EM, mientras que la enfermedad está más influenciada por la exposición solar que por latitud. Hay una fuerte correlación con la latitud, exposición solar y niveles séricos de vitamina D. Pacientes con

EMRR han demostrado hipovitaminosis D, especialmente en el transcurso de los meses de invierno y en toda la duración de sus recaídas. A pesar de esto la hipovitaminosis D no se encuentra exclusivamente en EM y se sigue pensando en una confluencia de causas.<sup>8</sup>

Se ha propuesto además la hipótesis de una etiología viral para EM. Los virus que se han descrito asociados con la enfermedad son de la familia Herpeviridae: Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex (HSV), Varicela zoster (VZV), virus Herpes Humano 6 (HHV-6) y Citomegalovirus (CMV) y retrovirus endógeno humano (HERV).<sup>8</sup>

La carga viral de EBV puede ser predictiva del riesgo de EM, además existen antecedentes de infección tardía por este virus en pacientes que posteriormente desarrollaron EM. El daño causado por EBV al SNC ha sido sustentado con los hallazgos de células T CD8+ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), específicas para el virus, y ADN de este en el cerebro de pacientes con EM. Los retrovirus presentan secuencias específicas en su genoma capaces de neurovirulencia, activando una respuesta autoinmune del huésped. La acción proinflamatoria y citotóxica resultante puede conducir a daño axonal y potencialmente a muerte neuronal. Se han aislado e identificado partículas de retrovirus en cultivos realizados en leptomeninges, plexos coroideos y linfocitos B periféricos de pacientes con EM.<sup>8</sup>

Estudios en cohortes mexicanos han evidenciado ADN de VZV en el LCR del 65 por ciento de los casos de EM y partículas moleculares parecidas al VZV en 30 por ciento de estos. El conteo de ADN de VZV fue mayor en los pacientes en recaída, que en aquellos en remisión. Se observó que los pacientes con antecedentes de VZV tienen un riesgo tres veces mayor de EM.<sup>8</sup>

Otros factores ambientales que se han invocado es la exposición al humo de tabaco, que puede conllevar a dos veces el riesgo a desarrollar EM, si el tiempo de exposición es igual o mayor a 10 años. Otras observaciones, aunque controversiales, han sugerido exposición a vacunas, específicamente contra hepatitis B y contra el virus del papiloma humano (VPH) en vista de inicio de la enfermedad posterior a su aplicación.<sup>8</sup>

La denominada «Teoría de la Higiene», propone que los pacientes que están expuestos a un mayor número de infecciones en etapas tempranas de la vida (o que residen en zonas endémicas) son menos propensos a padecer de enfermedades

alérgicas y autoinmunes, por lo tanto, presentan un menor riesgo a desarrollar EM. Además, se ha reportado que las mujeres que han presentado infecciones por *Helicobacter pylori* y pacientes con infestación por helmintos podrían tener efectos protectores contra EM debido a la capacidad inmunomoduladora de estos microorganismos. Sustentando este punto de vista existen correlaciones epidemiológicas de que los hijos de primera generación de inmigrantes de países emergentes con baja incidencia, hacia otros con alta frecuencia, adquieren el riesgo común del país huésped.<sup>8</sup>

La predisposición genética a EM radica en una región del brazo corto del cromosoma 6p21 implicado en más del 60 por ciento de los pacientes; específicamente, el área que codifica el antígeno humano leucocitario (HLA). Se ha confirmado que el alelo DRB\*1501 del HLA es el principal elemento que confiere susceptibilidad a la EM.<sup>8</sup>

#### IV.1.4. Tipos de Esclerosis Múltiple

Los protocolos de diagnóstico de la enfermedad han identificado cuatro tipos de Esclerosis Múltiple:

- EMRR: es la Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente. Se llama así porque alterna entre períodos de brotes agudos con muchos síntomas, y otros de meses sin signos de la patología. La aparición de los brotes se suele vincular a un nuevo sector neurológico afectado por la falta de mielina. Esta es la variedad más frecuente de las cuatro.<sup>10</sup>

- EMPS: la Esclerosis Múltiple progresiva secundaria es la que inició como una EMRR, pero evoluciona hacia una forma de síntomas constantes, sin períodos de descanso. Su denominación de secundaria se refiere al cambio de fase que se experimenta desde la EMRR hacia la EMPS.<sup>10</sup>

- EMPP: esta es la Esclerosis Múltiple progresiva primaria. No hay casi períodos sin síntomas, y se inicia de manera progresiva desde cero, sin evolucionar desde una forma EMRR; en eso se diferencia del tipo anterior. Afecta del 10 a un 15 por ciento de todos los pacientes que padecen esclerosis múltiple, esta se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión.<sup>10</sup>

- EMPR: este es el tipo de Esclerosis Múltiple menos frecuente y se llama Esclerosis Múltiple progresiva recidivante. Los brotes agudos se superponen.<sup>10</sup>

#### IV.1.5. Fisiopatología

Individuos nacidos con la propensión genética expresan receptores HLA clase II en sus células presentadoras de antígeno, generalmente macrófagos vigía o células dendríticas, que lo captan y eventualmente lo presentan a linfocitos-T. El antígeno es reconocido erróneamente por las células-T como un agente foráneo. Al semejar un segmento de proteínas similares a la proteína básica de mielina se desencadena una perenne e intermitente cascada anormal forjándose de esta manera un estado autoinmune.<sup>8</sup>

La recepción del antígeno por células-T genéticamente determinadas produce autoactivación de las células CD4+ y contra la proteína básica de la mielina o sus metabolitos, ocasionando liberación de citoquinas proinflamatorias: Interleucina (IL)-23, Factor de Necrosis de Tumor (TNF)- $\alpha$ , Linfotoxina (LT)- $\alpha$ , interferón-gama, entre otros y quimiocinas tales como RANTES, Proteína inducida por interferón-gama (IP-10) e Interleucina (IL)-8, que reclutan más componentes inmunológicos incluyendo otras células y reacciones moleculares.<sup>8</sup>

El paso a través de la BHE de las células autorreactivas requiere de espacios creados por inflamación entre las células endoteliales cerebrovasculares, así como mecanismos moleculares que facilitan la permeabilidad y disrupción de la barrera incluyendo Matriz Metaloproteinasa-913 e interacción entre  $\alpha$ 4Integrina<sup>14</sup> y Molécula de Adhesión Vascular Celular (VCAM)-1.<sup>8</sup>

El complejo mecanismo celular y molecular inmunitario/inflamatorio que ataca a la mielina puede resultar concomitantemente o como efecto tardío en daño axonal. Intermitencia en el proceso inflamatorio y desmielinizante poliregional es el trasfondo patológico de la conducta recurrente de la mayoría de las formas clínicas de EM y de las fases iniciales de las secundarias progresivas. La transección completa del axón resulta en el sitio de lesión donde existe degeneración walleriana (anterógrada y retrógrada), acompañada por inflamación del axolema y desintegración del citoesqueleto axonal y

organelos internos. El daño axonal total es irreversible por lo que su acumulación produce déficits neurológicos permanentes y progresivos.<sup>8</sup>

#### IV.1.6. Epidemiología

El número de personas conviviendo con EM ha aumentado en el transcurso de 5 años, pasando a ser de 2.1 millones de personas en el 2008 a 2.3 millones en el 2013. La prevalencia mundial también ha sufrido aumento, reportándose un promedio de 33 por cada 100,000 habitantes en el 2013. Se desconoce si este aumento de cifras se debe a que se diagnostica y se reporta más la enfermedad o si hay otros factores que han conllevado a incrementar el número de casos. El número de neurólogos ha aumentado a 1.32 por 100,000 habitantes (aunque en países de bajo ingreso sigue siendo de .03) y la cantidad de máquinas de RM se ha duplicado, especialmente en países emergentes. A pesar de que la enfermedad se encuentra en todas las regiones del planeta, siempre se mantiene una fuerte asociación a la distribución geográfica con respecto a las variaciones de latitud, manteniendo siempre la mayor prevalencia en América del Norte y Europa, y la menor prevalencia en África subsahariana y Asia del Este.<sup>8</sup>

Regionalmente se ha visto una prevalencia de 0.75-30 por 100,000 habitantes en Latinoamérica. Datos de países Centroamericanos estiman prevalencias de 5.4 por 100,000 habitantes en Costa Rica, 3.3 por 100,000 habitantes en Guatemala, 2 por 100,000 en Nicaragua para el 2013. Estas cifras aumentaron con respecto al 2008 cuando se reportaba 4.25, 2.5 y 1.8 por 100,000 habitantes respectivamente.<sup>8</sup>

En la República Dominicana por cada 100 mil habitantes se registran 2.5 casos, lo que significa que, estamos todavía entre los países de prevalencia baja, sin embargo, cada año los casos se incrementan.

En Panamá se ha reportado una prevalencia de 5.24/100,000 habitantes, con proporción de 8.94 mujeres a 1.60 hombres. La distribución racial determinó que 49 por ciento eran mestizos, 30.3 por ciento caucásicos, 2.9 por ciento africanos y 12.9 por ciento de raza indeterminada.<sup>8</sup>

En Honduras no existen datos actualizados, pero en 2008 se reportó una prevalencia de 3 por 100,000 habitantes en el territorio nacional. Ese mismo año se reportó una incidencia global de 2.5 por 100,000 habitantes y 1.5 por 100,000 personas en el

continente americano. Se encontró que Costa Rica ostentaba la mayor incidencia de la región con 7.5 por 100,000 habitantes y Honduras registraba .07 por 100,000 habitantes.<sup>8</sup>

La EM es más común en personas del sexo femenino, aunque la proporción mujer-hombre varía de región a región. En el continente americano esta es de 2.6:1.3 En los países Centroamericanos de Costa Rica, Nicaragua y Guatemala, la proporción mujer-hombre es de 2.3:1. En Honduras para el 2008 la proporción era de 5:1, siendo la mayor en la región para ese momento. La edad promedio de inicio de síntomas a nivel global es de 30 años, pero esta es menor en países emergentes, siendo para Honduras entre 20-25 años para el 2008.<sup>8</sup>

#### IV.1.7. Diagnóstico

Los criterios de McDonald, 2010, para demostrar la diseminación en el tiempo y el espacio para el diagnóstico de EM se basan en los estudios y propuestas realizados por el grupo MAGNIMS (red de centros europeos que investiga el uso de la RM en la EM), en los cuales demostraron que tales criterios tienen mayor sensibilidad, sin alterar la especificidad, para el diagnóstico de la enfermedad en relación con los criterios que se utilizaban antes. Según los criterios de McDonald, la diseminación en espacio requiere, como mínimo, una lesión de alta señal en secuencias ponderadas en T2, en al menos dos de las cuatro topografías características: la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el tejido nervioso infratentorial (tallo o cerebelo) y la médula espinal.<sup>11</sup>

En las guías del consenso MAGNIMS de 2015 se propone un aumento en el número de lesiones para confirmar el compromiso periventricular, de una a tres lesiones, y adicionar el compromiso del nervio óptico; de esta manera, el número de localizaciones en diseminación en tiempo aumenta de cuatro a cinco. Así mismo, se recomendó que las lesiones intracorticales, leucocorticales y yuxtacorticales se combinen en un solo término: cortical/yuxtacortical, que indica el compromiso de la sustancia blanca cercana a la corteza, en la corteza o en ambas localizaciones. Con esta modificación se busca ampliar el término yuxtacortical de los criterios McDonald de 2010. De igual forma, otra de las modificaciones propuestas en el consenso citado consiste en no excluir las lesiones sintomáticas en el conteo total de las lesiones para establecer la diseminación

en tiempo. Se ha demostrado que, al incluir las lesiones sintomáticas, la sensibilidad de la RM aumenta sin comprometer la especificidad.<sup>11</sup>

#### IV.1.7.1. Clínica

El inicio puede ser súbito o insidioso. Algunos pacientes tienen síntomas que son tan inocuos que es posible que no busquen atención médica durante meses o años. Las crisis recurrentes de disfunción neurológica focalizada, que persisten por lo general durante varias semanas o meses y se acompañan de una recuperación variable; por lo general, algunos enfermos presentan al principio un deterioro neurológico de lenta progresión. Los síntomas se agravan a menudo de manera transitoria con la fatiga, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones incluyen debilidad o síntomas sensitivos, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y la coordinación, sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse en la forma de una extremidad pesada, rígida, débil o torpe. Son comunes la sensación de hormigueo circunscrita, la sensación de «alfileres y agujas» y la «de muerte». La neuritis óptica produce visión borrosa monocular, sobre todo en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco encefálico puede causar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemiespasma o mioquimia (contracciones musculares onduladas). La ataxia, los temblores y la disartria pueden reflejar el trastorno de las vías cerebelosas. El signo de Lhermitte, una sensación momentánea semejante a un choque eléctrico desencadenada por la flexión del cuello, indica enfermedad de la médula espinal cervical.<sup>12</sup>

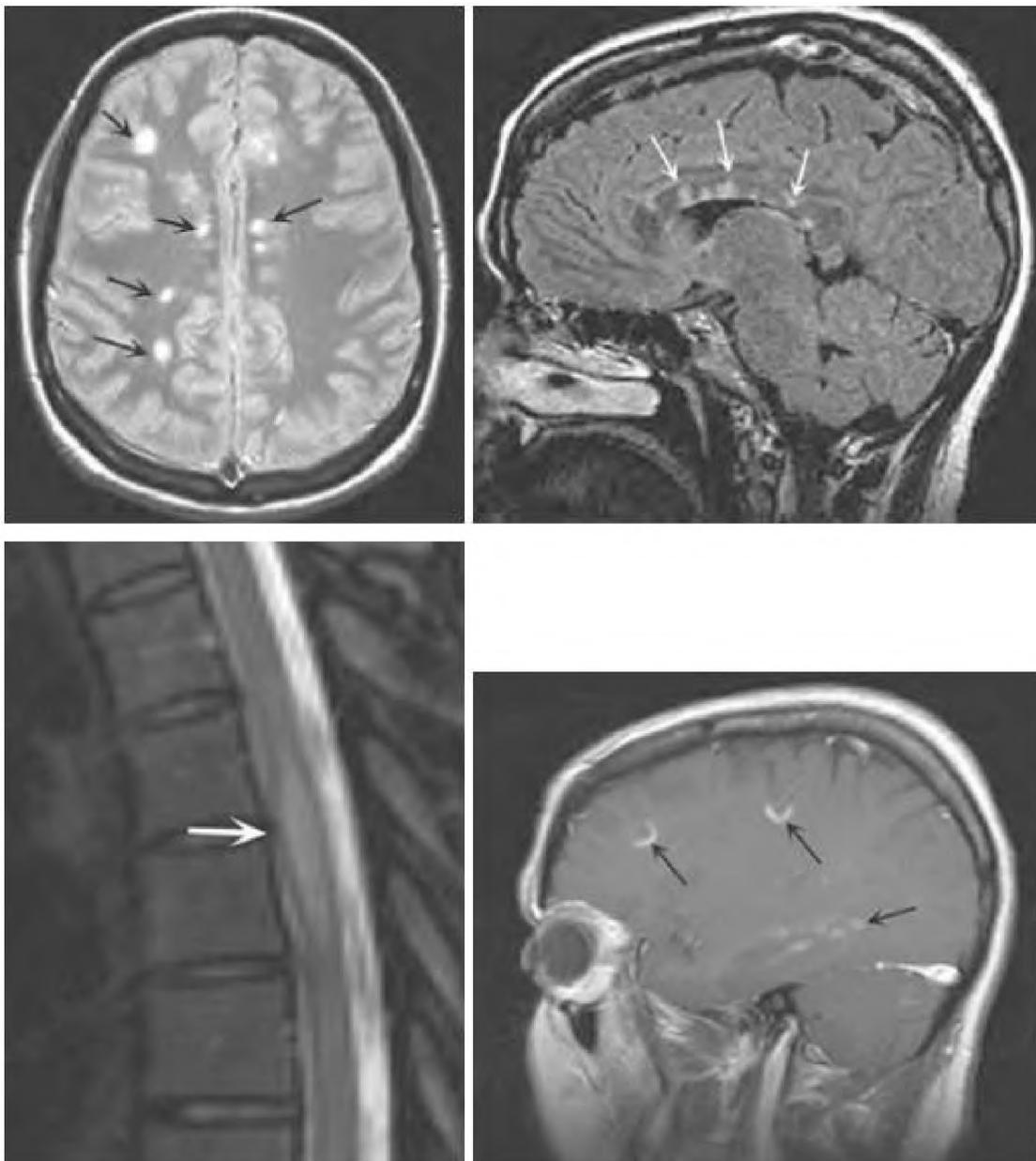
#### IV.1.7.2. Laboratorio

Los datos del LCR comprenden pleocitosis linfocítica leve (cinco a 75 células en 25 por ciento de los casos), bandas oligoclonales (>75 por ciento tienen dos o más), elevación de la IgG (80 por ciento) y concentración normal de proteína total. Las pruebas visuales, auditivas y de potenciales evocados somatosensoriales permiten identificar lesiones que son asintomáticas; en 80 a 90 por ciento de los pacientes una o más pruebas de potenciales evocados son anormales.<sup>13</sup>

#### IV.1.7.3. Imágenes

La resonancia magnética (MRI) revela zonas brillantes multifocales en las secuencias ponderadas en T2 en >95 por ciento de los pacientes, a menudo en una ubicación periventricular; el realce con gadolinio delinea lesiones agudas con alteraciones en la barrera hematoencefálica. La MRI también es de utilidad para descartar los padecimientos semejantes a la MS, aunque sus hallazgos no son del todo específicos.<sup>13</sup>

Figura 1. Resonancia magnética (MRI) en paciente con esclerosis múltiple



Fuente: Harrison manual de medicina, 19a ed., 2017

#### IV.1.8. Diagnóstico diferencial

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad difícil de diagnosticar, ya que existen varias patologías que a menudo pueden confundirse con la misma. Aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean sugerentes, antes de quedarse con Esclerosis Múltiple como diagnóstico definitivo, hay que descartar las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, las cuales en algunos casos emulan su evolución.

Algunas otras manifestaciones que pueden retrasar el diagnóstico, son aquellas que los pacientes pueden experimentar meses antes de la presentación de la esclerosis múltiple, los cuales se dan en forma de fenómenos paroxísticos (episodios de disfunción neurológica de duración inferior a 1 minuto y recurrentes), por ejemplo: neuralgia del trigémino, disartria, ataxia, parestesias y prurito.<sup>14</sup>

Las enfermedades a menudo confundidas con Esclerosis Múltiple pueden ser: inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis, sarcoidosis, enfermedad de Behçet), infecciosas (enfermedad de Lyme, sífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección por HTLV-1, herpes zóster), genéticas (trastornos lisosómicos, adrenoleucodistrofia, trastornos mitocondriales, CADASIL), enfermedades metabólicas (deficiencia de vitamina B12), neoplásicas (linfoma del SNC) y espinales (malformaciones degenerativas y vasculares).<sup>14</sup>

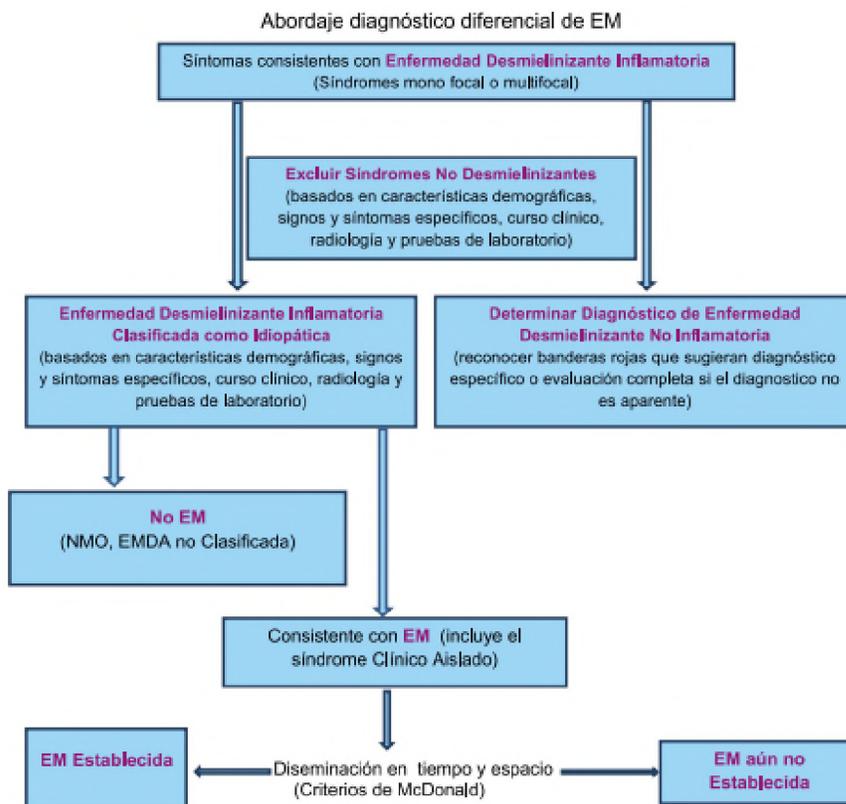
En la mayoría de los casos, la resonancia magnética y espinal suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico cuando se trata de un síndrome clínico típico, acompañado por las lesiones características, sin embargo, en algunos pacientes se puede obtener más información de los estudios de apoyo como líquido cefalorraquídeo y pruebas neurofisiológicas.

La pérdida visual puede estar relacionada con isquemia o migraña retinianas, que puede o no evolucionar en un cuadro clínico compatible con la esclerosis múltiple. En el caso de neuropatía craneal, signos de afectación de vías largas, alteración sensorial y/o la ataxia de la marcha pueden relacionarse con el uso de drogas ilícitas, neurosarcoidosis, neuroenfermedad de Behçet, neuroborreliosis, VIH, neurosífilis y la enfermedad vascular oclusiva, trastornos del tejido conectivo, encefalomielitis aguda diseminada, mielitis transversa idiopática, neuromielitis óptica o paraparesia espástica tropical.<sup>14</sup>

Hay otras enfermedades que pueden imitar la EM y que incluye procesos patológicos que pueden reflejar lesiones del sistema nervioso central, ya sea de forma transitoria o progresiva. Por lo general, la Esclerosis Múltiple se presenta en individuos jóvenes alrededor de los 30 años, pero en ocasiones se puede ver en pacientes de 60 años. En estos casos es de suma importancia prestar atención a la historia clínica, ya que muchos de estos pacientes podrían haber tenido manifestaciones sutiles en años anteriores.<sup>14</sup>

En el siguiente mapa conceptual, se plantea el abordaje diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple:

Figura 2. Abordaje diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple



Fuente: Guía de esclerosis múltiple, 2019.

#### IV.1.9. Tratamiento

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad que actualmente no tiene cura y debido a que afecta tanto al sistema nervioso central como al sistema inmunológico, se dificulta bastante su manejo y abordaje terapéutico. El tratamiento tiene como meta el control y la disminución de la actividad inflamatoria, evitando así la aparición de recaídas y la discapacidad que se asocia a la patología. Los medicamentos modificadores de la enfermedad se caracterizan por disminuir la tasa de recaídas anuales, prolongar el tiempo de aparición de nuevas recaídas, prevenir nuevas lesiones evidenciadas en imágenes de resonancia magnética, reducir el avance de la discapacidad y el deterioro cognitivo.<sup>15</sup>

El escalamiento terapéutico se basa en administrar medicamentos modificadores de la enfermedad seguros con baja o moderada eficacia como los interferones beta, el acetato de glatiramer, teriflunomida o dimetil fumarato, y en caso de pacientes con efectos adversos intolerables ante un medicamento, analizar la posibilidad de cambiar a otro de primera línea. En el paciente que presenta nuevas recaídas o lesiones nuevas evidenciadas en imágenes de resonancia magnética se considera el posible cambio a un medicamento modificador de la enfermedad de mayor efectividad, ya sea en terapias de segunda o tercera línea.<sup>15</sup>

Otra terapia se conoce como terapia de inducción, la cual propone una intervención terapéutica agresiva temprana en pacientes con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple con factores pronósticos negativos. Se considera el manejo de paciente con medicamentos modificadores de la enfermedad de mayor capacidad de respuesta terapéutica, pero con efectos secundarios más complejos. En esta propuesta terapéutica se busca una rápida reducción de la inflamación asociada a la enfermedad y la posibilidad de generar una condición más tolerogénica debido a un reinicio del sistema inmunológico, lo que puede continuarse con terapia de mantenimiento, si es necesario mediante el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad con menor respuesta terapéutica.<sup>15</sup>

En el siguiente cuadro podemos apreciar los medicamentos modificadores de la enfermedad, y en el tipo de Esclerosis Múltiple que son más efectivos, al igual que sus efectos adversos y mecanismo de acción.

Figura 3. Medicamentos modificadores de la esclerosis múltiple.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN/ FRECUENCIA	TIPO DE EM	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
<b>BAJA O MODERADA EFICACIA</b>				
INF beta 1b	SC/ Intermitente	RR-SP-SCA	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
INF-beta-1a	IM/ Semanal	RR-SP- SCA	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
INF-beta-1a	SC/ 1 a 3 veces por semana	RR	Inmunomodulador, regula el IFN gamma y suprime células T	Alteraciones hepáticas, leucopenia, enfermedad tiroidea reacción gripal
Acetato de glatiramer	SC/Diaria	RR- SCA	Inhíbe la respuesta celular	Reacción en el sitio de inyección, infecciones, cefalea, náuseas rash y disnea.
Teriflunomida	VO/Diaria	RR	Inmunomodulador bloqueando la síntesis de ADN y baja la proliferación de linfocitos B y T	Aumento de alanina aminotransferasa, neutropenia, diarrea, náuseas, adelgazamiento del cabello, LMP y efecto teratogénico.
Dimetil fumarato	VO/Cada 12 horas	RR	Estimula el sistema de defensa celular ante el estrés inflamatorio y oxidativo	Eritema, eventos gastrointestinales, infecciones del tracto respiratorio superior, proteinuria y prurito
Fingolimod	VO/Diaria	RR	Inmunosupresor bloqueando la capacidad de migración de los linfocitos fuera de los ganglios linfáticos, evitando así su migración al SNC.	Infecciones, trastornos cardiacos, cefalea, tos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y LMP.
<b>ALTA EFICACIA</b>				
Natalizumab	IV/ Cada 28 días	RR	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina alfa 4 que expresan los leucocitos, el cual interfiere en el desplazamiento de los leucocitos por los tejidos	LMP
Ocrelizumab	IV	PP	Actúa a través de la citólisis celular dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B diferenciados.	Reacción en el sitio de inyección, aumenta el riesgo de neoplasias.
Siponimod	VO/Diaria	SP	Modula la esfingosina-1-fosfato, los receptores SIP, y evita la recirculación de los linfocitos en el SNC.	Leucopenia, aumento de las transaminasas, bradicardia, hipertensión, reactivación del virus de varicela Zoster
Alemtuzumab	IV/ 2 Ciclos	RR	Actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B	Aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes como púrpura trombocitopénica inmune y trastornos tiroideos

*Nota:* SC: subcutánea, IM: intramuscular, VO: vía oral, IV: intravenoso, RR: Remitente recurrente, SP: Secundaria progresiva, SCA: Síndrome clínico aislado. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: sistema nervioso central.

#### IV.1.9.1. Ocrelizumab

Entre los fármacos vistos, el más reciente y destacable es el Ocrelizumab, el cual ha demostrado ser bastante efectivo en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva y la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. Este fue aprobado para su uso en 2017, es un anticuerpo de inmunoglobulina humanizado dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos, pero no afecta a las células precursoras. Este ha sido el único medicamento autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de EMPP, así como también se ha demostrado que disminuye el avance de la discapacidad en formas de EMRR. Los estudios OPERA I y II evaluaron el efecto del Ocrelizumab comparado con el interferón beta mostrando una reducción anual de recaídas, una disminución de las lesiones activas y una reducción de la progresión de la discapacidad (OPERA I) y sin efecto significativo en el OPERA II. En el caso de los pacientes con EMPP el estudio fue denominado ORATORIO donde se demostró una disminución relativa de la progresión y del volumen de las lesiones activas comparado con el placebo. Los efectos adversos reportados fueron reacciones en el lugar de la inyección, mayor riesgo de algunas infecciones y también aumentó el riesgo de contraer cáncer, especialmente cáncer de mama.<sup>15</sup>

Como parte de los objetivos secundarios en los estudios OPERA I y II se analizó la frecuencia de pacientes que alcanzaban NEDA (no evidence of disease activity, definida por ausencia de brotes, progresión y actividad radiológica a las 12 semanas), que fue significativamente superior en el grupo del Ocrelizumab frente al interferón-beta-la (47,7 por ciento frente a 27,1 por ciento;  $p < 0,0001$ ). También se observaron diferencias a favor del Ocrelizumab en los siguientes objetivos secundarios: número de lesiones captantes de gadolinio (reducción del 94 por ciento;  $p < 0,001$ ), progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas (9,1 por ciento frente a 13,6 por ciento; hazard ratio: 0,6; IC 95 por ciento: 0,45-0,81;  $p < 0,001$ ) y progresión confirmada de la discapacidad a las 24 semanas (6,9 por ciento frente a 10,5 por ciento; hazard ratio: 0,6; IC 95 por ciento: 0,43-0,84;  $p = 0,003$ ).<sup>5</sup>

Debido a que en la actualidad nos encontramos frente a la pandemia del COVID-19, también es necesario mencionar que, en esta situación tan particular, además de analizar la situación actual de la pandemia en el país es necesario valorar qué tipo de tratamiento

debe ser usado en cada paciente individualmente. En el caso de pacientes que ya tienen tratamiento modificador de la enfermedad activo, estos deben continuarse, y en caso de Esclerosis Múltiple altamente activa, es recomendable iniciar el tratamiento de inmediato. En el caso de pacientes en tratamiento con Ocrelizumab, la siguiente infusión puede proceder. En caso de que el paciente llegue a contagiarse de COVID-19, el tratamiento debe ser suspendido.<sup>16</sup>

#### IV.1.10. Complicaciones

La examinación en casos avanzados comúnmente revela atrofia óptica, nistagmo, disartria y síndrome de neurona motora superior, sensorial o cerebelar en algunas o todas las extremidades. Todas estas condiciones en el paciente pueden llevar a complicaciones como: Osteoporosis, debido al sedentarismo, desnutrición y a algunos de los medicamentos que se usan para tratar los síntomas de la esclerosis múltiple; Úlceras decúbito o por presión, causadas debido a la inmovilidad relacionada con la esclerosis múltiple, la disminución de la sensación de dolor y el envejecimiento de la piel; Neumonía por aspiración, lo cual es debido al debilitamiento de los músculos respiratorios y de la deglución; Infección del tracto urinario, debido a la colocación de catéteres permanentes que se utilizan en Esclerosis Múltiple avanzada, debido a que por las alteraciones nerviosas, se dificulta que la vejiga almacene la orina debidamente; Trastorno de depresión mayor, debido a la sensación de impotencia del paciente frente a su situación actual.<sup>17</sup>

#### IV.1.11. Evolución

No existe ningún marcador biológico o signos en la resonancia magnética que distingan las diversas formas de la esclerosis múltiple. El sistema de calificación actual se establece según la evolución clínica.<sup>18</sup>

La Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente es la forma inicial de la enfermedad en el 85-90 por ciento de los pacientes. Los síntomas de una recidiva suelen evolucionar durante unos días o una semana antes de alcanzar el NADIR. La recuperación es variable, pero alrededor del 40 por ciento de las recidivas produce un déficit neurológico persistente, y los pacientes pueden ir acumulando discapacidad de un modo escalonado.

Cuando no reciben tratamiento, la mayoría de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente pasan finalmente a la fase progresiva secundaria de la enfermedad, que se caracteriza por un deterioro gradual con o sin recaídas ocasionales superpuestas.<sup>18</sup>

Del 10 al 15 por ciento de los pacientes tiene Esclerosis Múltiple progresiva primaria, que se caracteriza por el deterioro continuo y generalmente gradual de la función neurológica. Pueden observarse períodos de meseta y ligeras fluctuaciones, pero no se producen recaídas. Del 15 al 40 por ciento de los pacientes que empiezan con la forma progresiva primaria tienen posteriormente una recaída aguda, que puede no observarse durante muchos años tras la aparición de los síntomas originales. Este tipo de Esclerosis Múltiple se denomina recidivante progresiva y es la menos frecuente.<sup>18</sup>

El empeoramiento sintomático puede deberse a mecanismos diferentes. Un componente inflamatorio puede causar recaídas, mientras que la desmielinización puede ser responsable de la enfermedad progresiva.<sup>18</sup>

#### IV.1.12. Pronóstico

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad extremadamente variable. Las alteraciones encefálicas observadas en la resonancia magnética tras un primer episodio clínico desmielinizante proporcionan datos importantes para el pronóstico en cuanto a la aparición de esclerosis múltiple. El 51 por ciento de los pacientes que inicialmente presentan neuritis óptica y, al menos, tres lesiones encefálicas hiperintensas en la resonancia magnética ponderada en T2 presentará Esclerosis Múltiple clínicamente definida en cinco años, en comparación con sólo el 16 por ciento de los que presentan una resonancia magnética encefálica normal. La Esclerosis Múltiple clínicamente definida aparece en 20 años en el 82 por ciento de los pacientes con síndrome clínico aislado con, al menos, una lesión encefálica en la resonancia magnética ponderada en T2, en comparación con el 21 por ciento con una resonancia magnética encefálica basal normal. Las personas con solo entre una y tres lesiones tienen un riesgo de sufrir Esclerosis Múltiple similar al de las que tienen aquellas con mínimo 10 lesiones.<sup>19</sup>

En general, cuanto mayor sea el número de lesiones encefálicas observadas en la resonancia magnética basal en el momento de presentar un síndrome clínicamente aislado, mayor será el riesgo de sufrir discapacidad a largo plazo.<sup>19</sup>

Aunque la evolución de la Esclerosis Múltiple es esencialmente imposible de predecir en un paciente concreto, suelen ser signos favorables para el pronóstico: el sexo femenino, la menor edad en el momento de inicio de la enfermedad y la presencia de escasa discapacidad 5 años después del inicio. Se asocian a un peor pronóstico: el sexo masculino, una mayor edad al principio de la enfermedad, episodios frecuentes ya desde el inicio de la enfermedad, un intervalo corto entre los dos primeros episodios, una recuperación incompleta del primer episodio, la rápida acumulación de discapacidad, la afectación cerebelosa como primer síntoma y la progresión de la enfermedad desde el inicio. La neuritis óptica como primer episodio se asocia a una evolución favorable a corto y medio plazo, pero la discapacidad a los 20 años es similar entre los pacientes que acuden con síndromes de neuritis óptica, tronco encefálico o medular. Los estadounidenses de origen africano tienen una menor prevalencia de Esclerosis Múltiple que los estadounidenses caucásicos, pero la discapacidad tiende a aumentar en ellos con mayor rapidez.<sup>19</sup>

Algunos pacientes tienen una forma muy leve de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, o no presentan discapacidad o esta es mínima al menos 10 años después del inicio de la enfermedad; es lo que suele denominarse Esclerosis Múltiple benigna. No existen factores de predicción fiables para identificar que pacientes seguirán mostrando una evolución leve de la enfermedad. Además, las pruebas neuropsicológicas demuestran que existe una alteración cognitiva en, aproximadamente, del 20 por ciento al 45 por ciento de los pacientes que se considera que tienen Esclerosis Múltiple benigna.<sup>19</sup>

La variante marburg de la Esclerosis Múltiple es una enfermedad poco frecuente, fulminante y habitualmente monofásica, que suele conducir a la muerte en un año.<sup>19</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Ocrelizumab	Es un anticuerpo de inmunoglobulina humanizado dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos, pero no afecta a las células precursoras. <sup>15</sup>	Expediente Clínico	Nominal
Esclerosis Múltiple	La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central, cuya evolución es impredecible y sus efectos y síntomas son muy variados.	Expediente Clínico	Nominal
Edad	Lapso que ocurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino de femenino.	Masculino Femenino	Nominal

Tiempo del diagnóstico	Lapso desde el momento en que se confirma el diagnóstico de la enfermedad por parte de un neurólogo hasta el momento de referencia.	Días, meses o años transcurridos.	Numérica
Efectos adversos	Efectos no tóxicos, no deseados causados por el uso del fármaco estudiado	Reacciones infusionales, infecciones del tracto urinario, nasofaringitis e infecciones respiratorias de las vías altas	Nominal
Tratamiento previo	Tratamiento para la Esclerosis Múltiple del paciente previo al inicio del tratamiento con Ocrelizumab	Medicamentos utilizados para tratar la esclerosis del paciente. (Ciclos de metilprednisolona, vitamina B12,)	Nominal
Tipo de Esclerosis Múltiple	Clasificación de la Esclerosis Múltiple	Primaria progresiva, remitente recurrente.	Nominal
Tiempo desde la aparición del	Momento en el cual la persona sintió el	Días, meses o años transcurridos.	Numérica

primer síntoma de la Esclerosis Múltiple	primer malestar relacionado con la Esclerosis Múltiple		
Numero de lesiones en resonancia magnética	Cantidad de lesiones activas visibles en imágenes de Resonancia Magnética	Lesión de alta señal en secuencias ponderadas en T2, en al menos dos de las cuatro topografías características: la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el tejido nervioso infratentorial y la médula espinal. <sup>11</sup>	Numérica
Tiempo de tratamiento con Ocrelizumab	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Ocrelizumab, hasta la actualidad.	Días, meses o años transcurridos.	Numérica
Signos y síntomas antes del tratamiento	Ambos representan señales de lesión, enfermedad o dolencia por los cuales se puede	Debilidad de miembros inferiores, debilidad de 4 miembros,	nominal

	identificar el estado actual del paciente antes del tratamiento con Ocrelizumab.	hiperreflexia, deterioro cognitivo, hipoparestesia distal, incontinencia urinaria, marcha atáxica, mara espástica, neuritis óptica, temblor cerebeloso, afasia	
Signos y síntomas después del tratamiento	Ambos representan señales de lesión, enfermedad o dolencia por los cuales se puede identificar el estado actual del paciente después del tratamiento con Ocrelizumab	Debilidad de miembros inferiores, debilidad de 4 miembros, hiperreflexia, deterioro cognitivo, hipoparestesia distal, incontinencia urinaria, marcha atáxica, mara espástica, neuritis óptica, temblor cerebeloso, afasia	Numérica
Puntuación EDSS antes del tratamiento	Puntuación de la escala ampliada de discapacidad del paciente antes del tratamiento con Ocrelizumab	1,2,3,4,5,6,7,8,9	Numérica

Puntuación EDSS después del tratamiento	Puntuación de la escala ampliada de discapacidad del paciente después del tratamiento con Ocrelizumab	1,2,3,4,5,6,7,8,9	Numérica
---	---	-------------------	----------

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de recolección retrospectiva de datos, con el objetivo de determinar la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez en el periodo Julio, 2018 – Mayo, 2022 (anexo XII.1. cronograma).

### VI.2. Área de estudio

Los escenarios geográficos del presente estudio fueron el Hospital Padre Billini, localizado en la Calle Santomé 39, Zona Colonial, Distrito Nacional, República Dominicana, delimitado al norte, por la calle arzobispo Nouel; al sur, por la calle Padre Billini; al oeste, por la calle Santomé; y al este, por la calle Sánchez. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Mapa Cartográfico

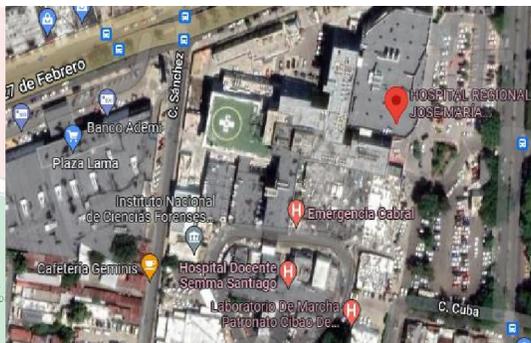


Vista aérea

Y el Hospital José María Cabral y Báez localizado en la calle Sabana Larga, esquina Av. 27 de Febrero, Santiago De Los Caballeros, República Dominicana, delimitado al norte, la avenida 27 de Febrero; al sur, la calle Cuba; al oeste, la calle Sánchez; y al este, la calle Sabana Larga. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes atendidos por los departamentos de neurología en los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez durante el periodo Julio, 2018 – Mayo, 2022.

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo representada por 41 pacientes en total, de los cuales 37 fueron registrados en la unidad de Neurología del Hospital Padre Billini y solo 4 de ellos registrados en la unidad de Neurología del Hospital José María Cabral y Báez durante el periodo Julio, 2018 – Mayo, 2022.

### VI.5. Criterios

#### VI.5.1. De Inclusión

1. Esclerosis Múltiple tratados con Ocrelizumab.
2. Adultos ( $\geq 18$  años).
3. Ambos sexos.

#### VI.5.2. De exclusión

1. Expedientes clínicos no localizables.
2. Expedientes clínicos incompletos.

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 10 preguntas, 4 abiertas y 6 cerradas, con datos sociodemográficos tales como edad, sexo y estado civil, y datos relacionados con la Esclerosis Múltiple y el Ocrelizumab tales como síntomas, tiempo de diagnóstico, tiempo de tratamiento entre otros. (Ver anexo XII.3. Instrumento de recolección de datos).

#### VI.7. Procedimiento

Se sometió el anteproyecto departamento de investigación de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) y la unidad de enseñanza de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez para su revisión y aprobación. Luego de obtener los permisos correspondientes, se procedió a hacer una primera revisión de la base de datos donde estaban registrados los pacientes. (Nota: parte de los pacientes en estudio estaban siendo atendidos en el Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Tavares (INCART), debido a la remodelación del Hospital Docente Padre Billini). El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de los expedientes clínicos, esta parte fue ejecutada por los sustentantes durante el periodo Mayo-Julio, 2022. (Ver anexo XII.1. cronograma)

#### VI.8. Tabulación

Las operaciones de tabulación de la información fueron registradas a través de Microsoft Word y Excel y procesadas mediante el software estadístico SPSS Statistic, versión 25, para el diseño y manejo de datos. los resultados fueron representados en gráficos y tablas para su mejor comprensión. Se utilizó el programa Microsoft Excel y SPSS para el manejo de los datos.

#### VI.9. Análisis de datos

Los datos recolectados fueron analizados en frecuencia simple en. Las variables que fueron susceptibles de comparación se estudiaron a través de la prueba del Chi-Cuadrado de Pearson ( $X^2$ ), se consideró de significación cuando  $p < 0.005$ .

## VI.10. Consideraciones éticas

El estudio fue realizado bajo las normativas éticas internacionales, tomando en cuenta los principios establecidos en la declaración de Helsinki<sup>24</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)<sup>25</sup>. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza de los Hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud. Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactados en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fueron protegidos en todo momento, manejando los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo de grado, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

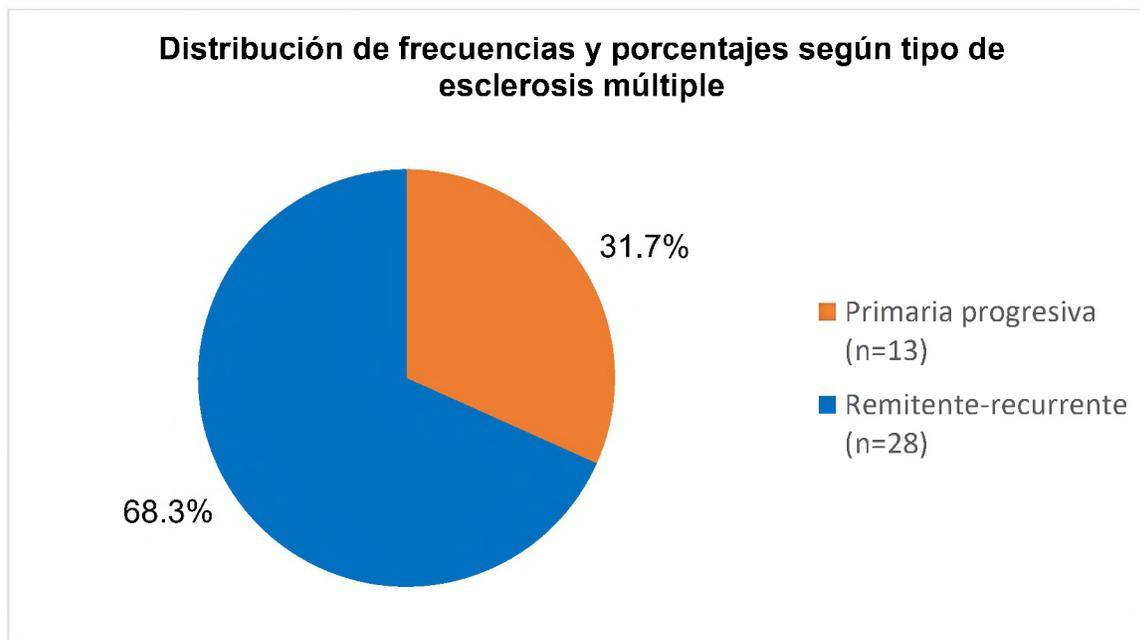
Tabla 1. Distribución de frecuencias y porcentajes según el tipo de Esclerosis Múltiple en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de esclerosis múltiple	Frecuencia	%
Primaria	13	31.7
Remitente-recurrente	28	68.3
Total	41	100.0

Fuente: Expediente clínico.

En relación a los tipos de Esclerosis Múltiple, en la mayoría de los pacientes muestreados, un 68.3 por ciento, era remitente-recurrente, mientras que el 31.7 por ciento era de tipo primaria.

Gráfico 1. Distribución de frecuencias y porcentajes según tipo de Esclerosis Múltiple en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según el tipo de Esclerosis Múltiple en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis Múltiple	%	Tratamiento con Ocrelizumab		
		Mejóro (%)	Estable (%)	Empeoró (%)
Primaria progresiva	13 (31.7)	5 (12.2)	5 (12.2)	3 (7.3)
Remitente-recurrente	28 (68.3)	20 (48.8)	7 (17.1%)	1 (2.4)
Total	41 (100.0)	25 (61.0)	12 (29.3)	4 (9.7)

Fuente: Expedientes Clínicos

La mayoría de los pacientes que empeoraron pertenecen al grupo de primaria progresiva para un total de 3 pacientes, sin embargo, podemos observar que en este mismo grupo mejoraron 5 pacientes y 5 se mantuvieron estables. En el grupo de los pacientes de tipo remitente-recurrente podemos observar una mejoría en 20 pacientes, una estabilidad en 7 pacientes y solo 1 empeoró.

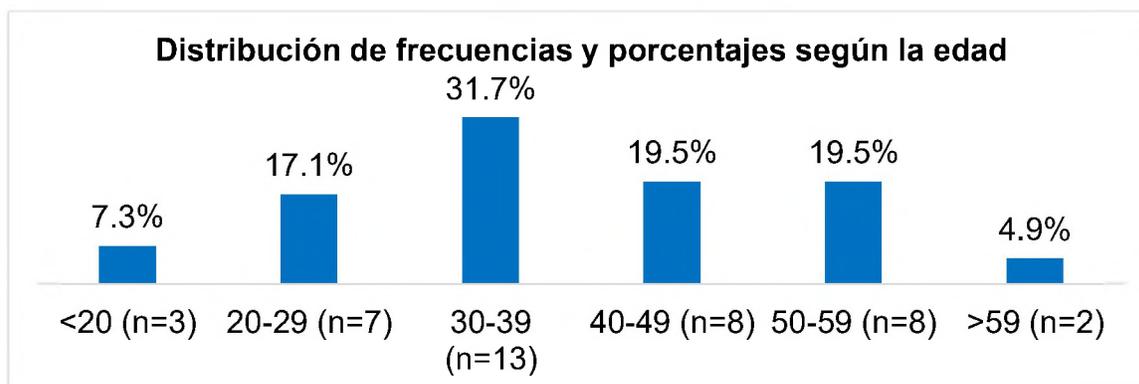
Tabla 3. Distribución de frecuencias y porcentajes según la edad en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Rango de edad	Frecuencia	%
<20	3	7.3
20-29	7	17.1
30-39	13	31.7
40-49	8	19.5
50-59	8	19.5
>59	2	4.9
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

El estudio presentó un promedio de edad entre los pacientes muestreados de 40 años. Siete de cada diez pacientes tenían menos de 39 años de edad, estando la mayoría entre los 20 y 39 años. Un 7.3 por ciento tenían menos de 20 años, un 17.1 por ciento entre 20 y 29 años, un 31.7 por ciento entre los 30 y 39 años, un 19.5 por ciento entre los 40 y 49 años, con igual por ciento entre 50 y 59 años y un 4.9 por ciento superior a los 59 años.

Gráfico 2. Distribución de frecuencias y porcentajes según la edad en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 3.

Tabla 4. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según la edad en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tratamiento con Ocrelizumab	Frecuencia (%)	Rango de edad											
		Primaria Progresiva						Remitente-recurrente					
		<20 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	50-59 (%)	>59 (%)	<20 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	50-59 (%)	>59 (%)
Empeoró (n=4)	4 (9.8)	1 (2.4)	-	1 (2.4)	1 (2.4)	-	-	-	-	1 (2.4)	-	-	-
Estable (n=12)	12 (29.2)	-	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (4.9)	-	-	-	1 (2.4)	-	1 (2.4)	3 (7.3)	2 (4.9)
Mejóro (n=25)	25 (61.0)	-	2 (4.9)	2 (4.9)	1 (2.4)	-	-	2 (4.9)	3 (7.3)	7 (17.1)	3 (7.3)	5 (12.2)	-
Total	41 (100.0)	1 (2.4)	3 (7.3)	5 (12.2)	4 (9.6)	-	-	2 (4.9)	4 (9.7)	8 (19.5)	4 (9.7)	8 (19.5)	2 (4.9)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En sentido general se nota una mejoría en 25 de los pacientes tratados con Ocrelizumab, de los 41 en total, principalmente en los que tenían Esclerosis remitente-recurrente y con edades comprendidas entre los 30 y 39 años de edad y los dos pacientes menores de 20 años. Los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente que se mantuvieron estables tenían edades mayores a 50 años principalmente, mientras que

los de este tipo de Esclerosis que empeoraron solamente un caso tenía edad entre los 30 y 39 años.

En relación a los pacientes con Esclerosis primaria progresiva, mostraron mejoría fundamentalmente los menores de 29 años, se comportaron estables los pacientes entre los 30 y 49 años de edad y en este mismo intervalo de edad estaban dos de los casos que empeoraron y uno con edad menor de 20 años.

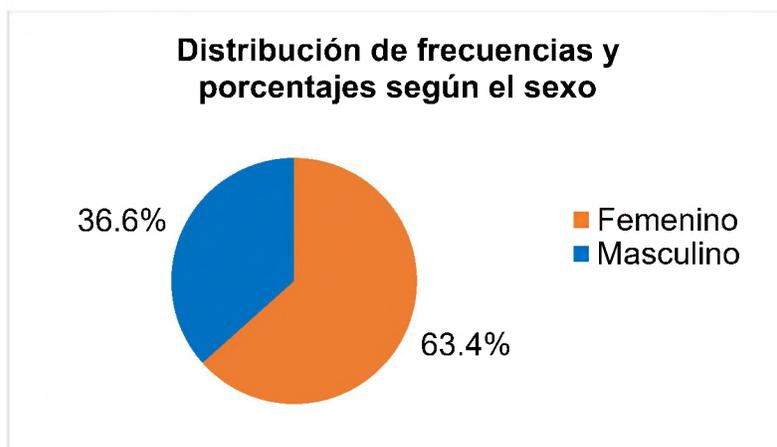
Tabla 5. Distribución de frecuencias y porcentajes según el sexo en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	26	63.4
Masculino	15	36.6
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Seis de cada diez pacientes evaluados eran mujeres, representando el 63.4 por ciento de la muestra, mientras que los hombres solamente eran el 36.6 por ciento.

Gráfico 3. Distribución de frecuencias y porcentajes según el sexo en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 5

Tabla 6. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según la edad en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tratamiento con Ocrelizumab	Frecuencia (%)	Sexo			
		Primaria Progresiva		Remitente-recurrente	
		Femenino (%)	Masculino (%)	Femenino (%)	Masculino (%)
Empeoró (n=4)	4 (9.8)	-	3 (7.4)	1 (2.4)	-
Estable (n=12)	12 (29.2)	3 (7.3)	2 (4.9)	4 (9.7)	3 (7.3)
Mejoró (n=25)	25 (61.0)	4 (9.8)	1 (2.4)	14 (34.2)	6 (14.6)
Total	41 (100.0)	7 (17.1)	6 (14.7)	19 (46.3)	9 (21.9)

Fuente: Expedientes clínicos.

En sentido general se nota una mejoría en 25 de los pacientes tratados con Ocrelizumab, mientras que solamente 4 empeoraron, y 12 se comportaron de manera estable. Los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente muestran una mejoría en ambos sexos, aunque particularmente las mujeres, los hombres se mantienen más estables con este tipo de Esclerosis y solo una mujer empeoró.

Los pacientes con Esclerosis primaria progresiva por su parte, las mujeres muestran más mejoría y estabilidad que los hombres con un 17.1 por ciento y 7.3 por ciento respectivamente, sin embargo, los hombres son los que empeoran con este tipo de Esclerosis.

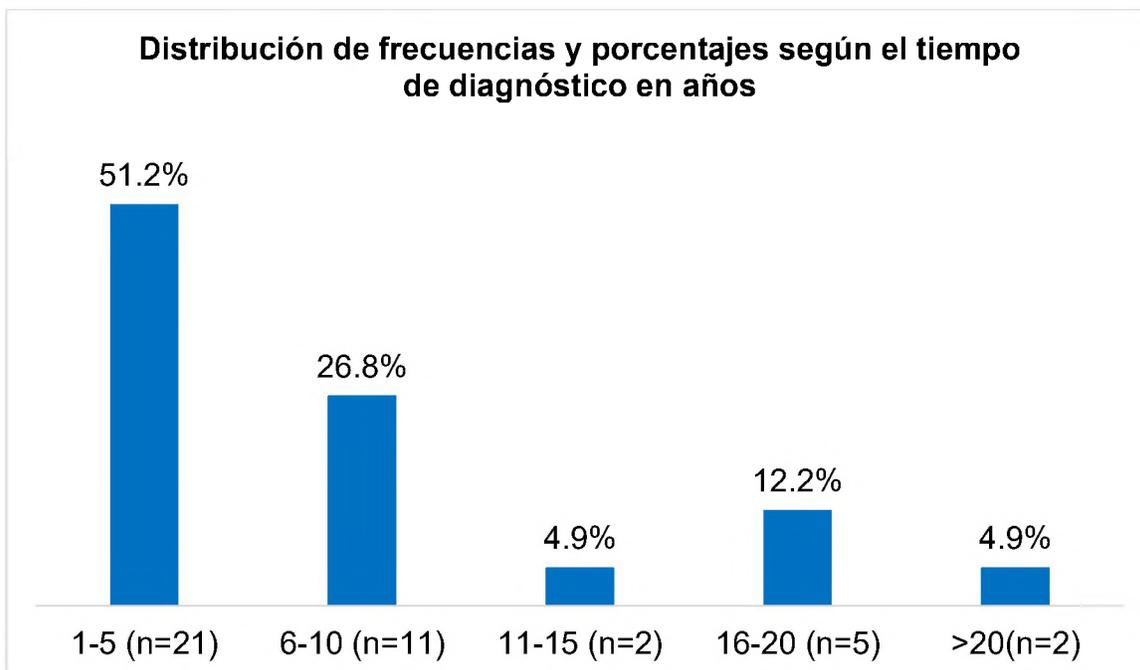
Tabla 7. Distribución de frecuencias y porcentajes según tiempo del diagnóstico en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tiempo de diagnóstico (años)	Frecuencia	%
1-5	21	51.2
6-10	11	26.8
11-15	2	4.9
16-20	5	12.2
>20	2	4.9
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El tiempo promedio de diagnóstico entre los pacientes fue de 7.6 años. La mitad de los pacientes evaluados tenían un tiempo de diagnóstico entre 1 y 5 años, el 26.8 por ciento llevaban diagnosticados entre 6 y 10 años, un 4.9 por ciento tenía entre 11 y 15 años que habían sido diagnosticados, un 12.2 por ciento entre los 16 y 20 años y solo dos casos, un 4.9 por ciento, habían sido diagnosticados hace más de 20 años.

Gráfico 4. Distribución de frecuencias y porcentajes según el tiempo de diagnóstico en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 7

Tabla 8. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según el Tiempo de diagnóstico (años) en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tratamiento con Ocrelizumab	Frecuencia (%)	Tiempo de diagnóstico (años)									
		Primaria Progresiva					Remitente-recurrente				
		1-5 años (%)	6-10 años (%)	11-15 años (%)	16-20 años (%)	>20 años (%)	1-5 años (%)	6-10 años (%)	11-15 años (%)	16-20 años (%)	>20 años (%)
Empeoró (n=4)	4 (9.8)	-	3 (7.4)	-	-	-	-	-	1 (2.4)	-	-
Estable (n=12)	12 (29.2)	1 (2.4)	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.4)	-	2 (4.9)	1 (2.4)	-	2 (4.9)	2 (4.9)
Mejóro (n=25)	25 (61.0)	4 (9.8)	1 (2.4)	-	-	-	14 (34.1)	4 (9.8)	-	2 (4.9)	-
Total	41 (100.0)	5 (12.2)	6 (14.7)	1 (2.4)	1 (2.4)	-	16 (39.0)	5 (12.2)	1 (2.4)	4 (9.8)	2 (4.9)

Fuente: Expedientes clínicos.

En sentido general se nota una mejoría en 25 de los pacientes tratados con Ocrelizumab, principalmente en los que llevan un tiempo de diagnóstico de la Esclerosis Múltiple de 1 a 5 años. Con relación a los pacientes de Esclerosis primaria progresiva la mejoría se mantiene en pacientes con menos de 5 años de diagnosticada la enfermedad, los dos pacientes que están entre 11 y 20 años muestran una estabilidad y los que tienen entre 6 y 10 años de diagnosticada la enfermedad son los que empeoraron.

En los pacientes con Esclerosis remitente recurrente, en casi todos los intervalos de tiempo de diagnóstico se muestra mejoría, con excepción del paciente que llevaba entre 11 y 15 años de diagnosticada la enfermedad, el cual empeoró con el tratamiento con Ocrelizumab.

La prueba de Chi-cuadrado de Pearson mostró una significancia de 99.99%,  $p < 0.0001$ .

El 100 por ciento de los pacientes muestreados no mostraron efectos adversos al tratamiento con Ocrelizumab.

Tabla 9. Distribución de frecuencias y porcentajes según los tratamientos previos en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022. (Respuesta Múltiple)

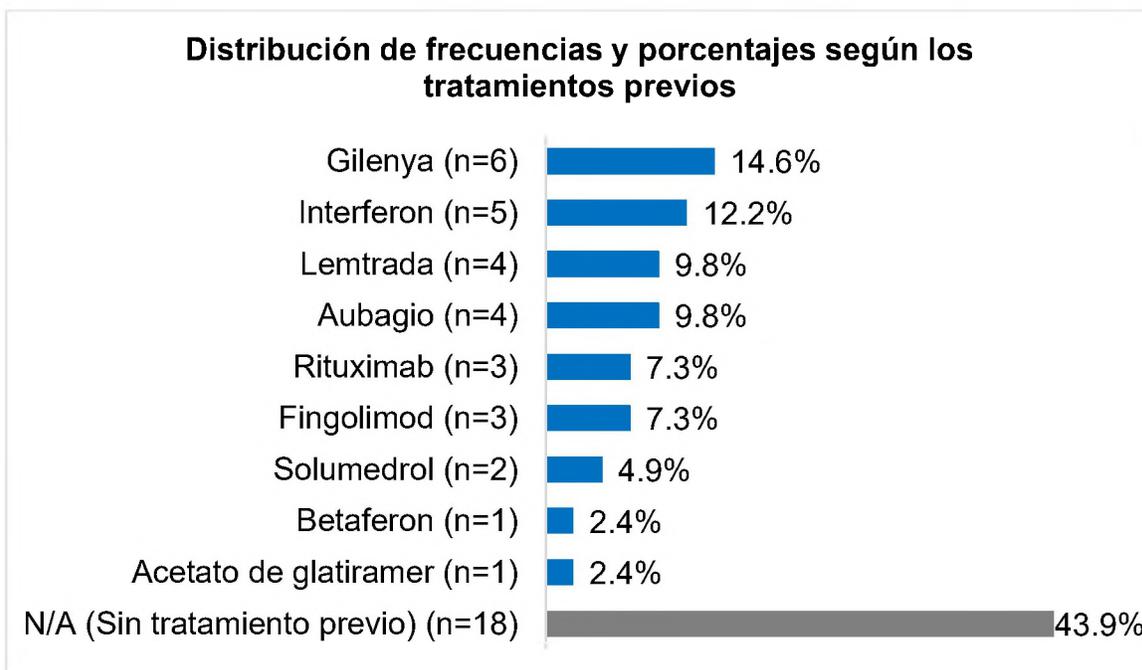
Tratamientos previos	Frecuencia	%
Gilenya	6	14.6
Interferón	5	12.2
Aubagio	4	9.8
Lemtrada	4	9.8
Fingolimod	3	7.3
Rituximab	3	7.3
Solumedrol	2	4.9
Acetato de glatiramer	1	2.4
Betaferón	1	2.4
N/A (Sin tratamiento previo)	18	43.9
Total	47	115.0

Fuente: Expedientes clínicos.

En relación a los tratamientos previos un 14.6 por ciento se trataban con Gilenya, un 12.2 por ciento el Interferón, un 9.8 por ciento con el Aubagio y la Lemtrada, un 7.3 por ciento se trataba anteriormente con Fingolimod y Rituximab, un 4.9 por ciento con

Solumedrol y un 2.4 por ciento tenía tratamiento previo con Acetato de glatiramer y Betaferón. El 43.9 por ciento no tenía tratamiento previo.

Gráfico 5. Distribución de frecuencias y porcentajes según los tratamientos previos en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 9.

Tabla 10. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según los tratamientos previos en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis	Tratamientos previos	Tratamiento con Ocrelizumab			Frecuencia (%)
		Mejóro (%)	Estable (%)	Empeoró (%)	
Primaria Progresiva	Fingolimod	-	1 (2.4)	1 (2.45)	2 (4.9)
	Interferón	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
	Lemtrada	-	2 (4.9)	-	2 (4.9)
	N/ A (Sin tratamiento previo)	4 (9.8)	2 (4.9)	1 (2.45)	7 (17.2)
	Rituximab	-	-	1 (2.45)	1 (2.4)
Remitente-recurrente	Acetato de glatiramer	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
	Aubagio	2 (4.9)	1 (2.4)	-	3 (7.3)
	Betaferón	-	1 (2.4)	-	1 (2.4)
	Fingolimod	-	1 (2.4)	-	1 (2.4)
	Gilenya	4 (9.8)	1 (2.4)	-	5 (12.2)
	Interferón	4 (9.8)	-	-	4 (9.8)
	Lemtrada	1 (2.4)	-	1 (2.45)	2 (4.9)
	N/A (Sin tratamiento previo)	6 (14.6)	2 (4.9)	-	8 (19.5)
	Rituximab	1 (2.4)	1 (2.4)	-	2 (4.9)
	Solumedrol	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
Total		25 (61.0)	12 (29.2)	4 (9.8)	41(100.0)

Fuente: Expedientes clínicos.

De los tratamientos utilizados por los pacientes previos al Ocrelizumab, la mejoría se nota principalmente en los que no utilizaban tratamientos previos o utilizaban el

Interferón. En los pacientes con Esclerosis primaria progresiva se muestra mejoría principalmente en los pacientes que no tenían tratamiento previo al Ocrelizumab con un 9.8 por ciento y a los que utilizaban Interferón con el otro 2.4 por ciento. Los que se mantuvieron estables utilizaban principalmente el Lemtrada o ningún tratamiento previo, ambos con un 4.9 por ciento, y un 2.4 por ciento en los que utilizaban Fingolimod, siendo este mismo tratamiento y el Rituximab, el que utilizaban los pacientes que empeoraron.

Los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente por su lado, mejoraron los que no tenían tratamiento previo con un 14.6 por ciento, seguido de los que utilizaban Interferón con un 9.8 por ciento y luego los que empleaban el Aubagio como tratamiento previo al Ocrelizumab. Los pacientes que se mantuvieron estables principalmente son los que no tenían tratamiento previo con un 4.9 por ciento y luego los que utilizaban la Gilenya con un 2.4 por ciento. En el caso de los que empeoraron utilizaban particularmente Lemtrada.

Tabla 11. Distribución de frecuencias y porcentajes según el tiempo desde la aparición del primer síntoma en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

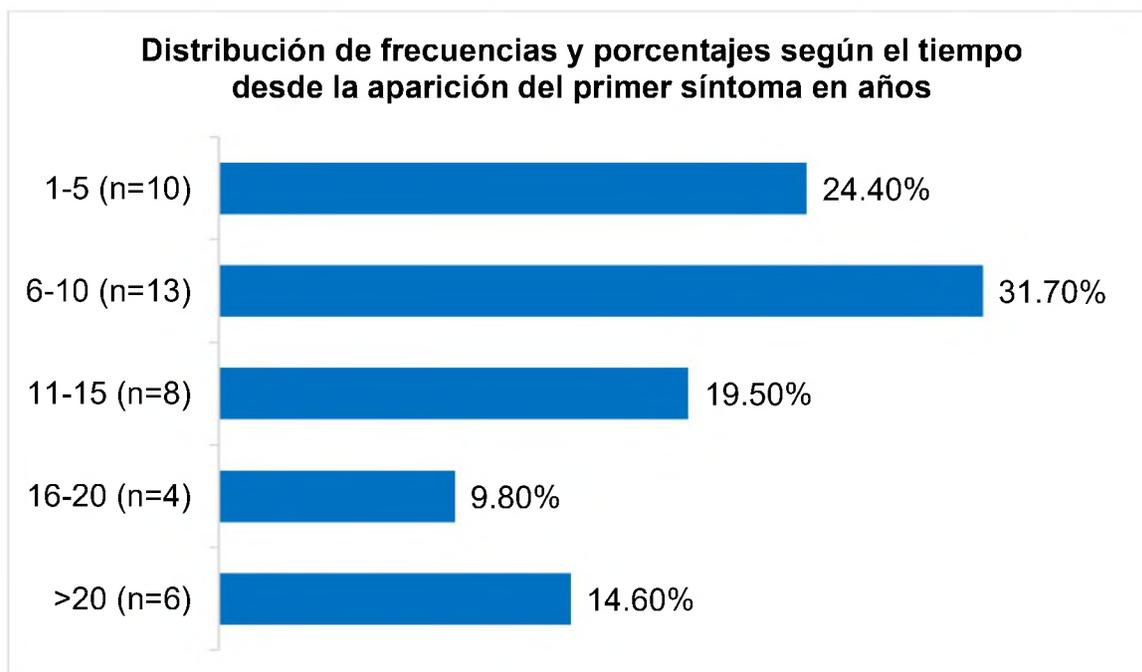
Tiempo desde la aparición del primer síntoma	Frecuencia	%
1-5	10	24.4
6-10	13	31.7
11-15	8	19.5
16-20	4	9.8
>20	6	14.6
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El promedio en relación al tiempo desde aparición de primer síntoma es de 11.7 años, con un mínimo de un año y un máximo de 28 años. El 24.4 por ciento le apareció entre uno y 5 años, un 31.7 por ciento entre los 6 y 10 años, el 19.5 por ciento entre los

11 y 15 años, solo el 9.8 por ciento entre 16 y 20 años y a seis pacientes, el 14.6 por ciento fue hace más de 20 años.

Gráfico 6. Distribución de frecuencias y porcentajes según el tiempo desde la aparición del primer síntoma en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 11.

Tabla 12. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según el tiempo desde la aparición del primer síntoma en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis	Tiempo desde la aparición del primer síntoma	Tratamiento con Ocrelizumab			Frecuencia (%)
		Mejoró (%)	Estable (%)	Empeoró (%)	
Primaria Progresiva	1-5	3 (7.3)	1 (2.4)	-	4 (9.7)
	6-10	2 (4.9)	2 (4.9)	1 (2.45)	5 (12.25)
	11-15	-	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.3)
	16-20	-	-	-	
	>20	-	1 (2.4)	-	1 (2.4)
Remitente-recurrente	1-5	6 (14.6)	-	-	6 (14.6)
	6-10	6 (14.6)	2 (4.9)	-	8 (19.5)
	11-15	4 (9.8)	1 (2.4)	-	5 (12.2)
	16-20	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.45)	4 (9.75)
	>20	2 (4.9)	3 (7.4)	-	5 (12.3)
	Total	25 (61.0)	12 (29.2)	4 (9.8)	41 (100.0)

Fuente: Expedientes clínicos.

Particularmente los que presentaron su primer síntoma entre uno y 10 años presentaron una mejoría con respecto los que presentaron su primer síntoma hace más de 10 años, esto se cumple para los pacientes con ambos tipos de Esclerosis. La estabilidad, en el caso de los pacientes con Esclerosis primaria progresiva se presenta en los que tienen menos de 15 años de su primer síntoma, mientras que los pacientes con Esclerosis remitente recurrente se mantienen estables los que tienen más de 5 años de su primer síntoma.

Los que empeoraron con el tratamiento de Ocrelizumab, en el caso de la Esclerosis primaria progresiva son los que su primer síntoma apareció entre los 6 y 15

años, mientras que el resto de los pacientes fue entre 16 y 20 años de aparición de su primer síntoma.

Tabla 13. Distribución de frecuencias y porcentajes según el número de lesiones en resonancia magnética antes y después del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

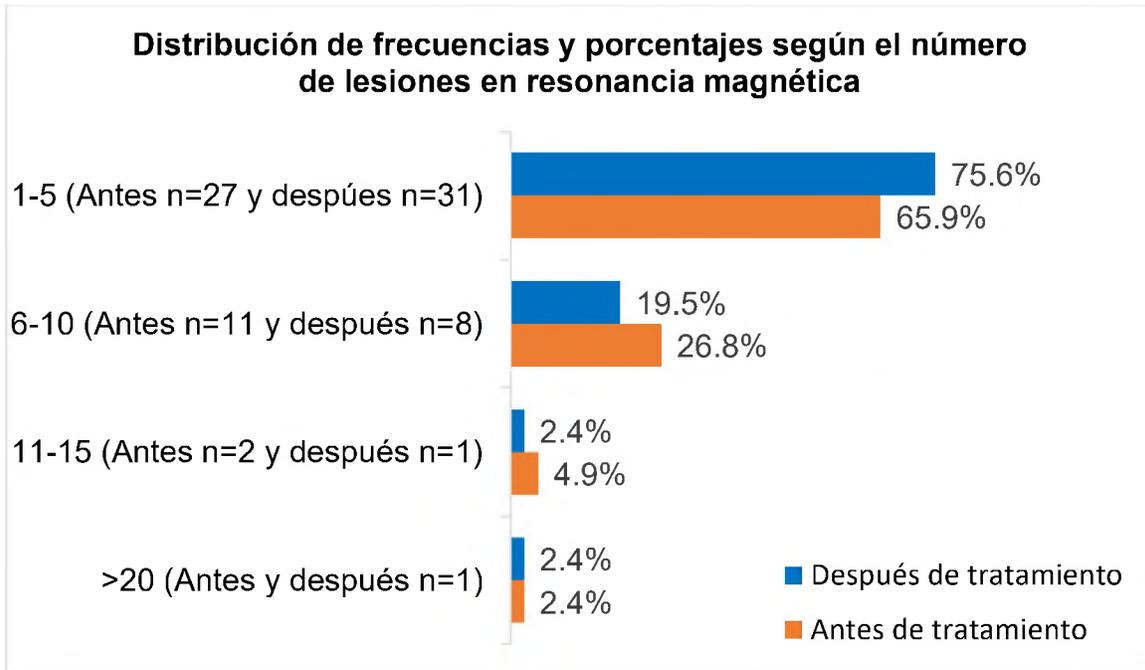
Número de lesiones en resonancia magnética	Antes		Después	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
1-5	27	65.9	31	75.6
6-10	11	26.8	8	19.5
11-15	2	4.9	1	2.4
16-20	-	-	-	-
>20	1	2.4	1	2.4
Total	41	100.0	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El promedio del número de lesiones en resonancia magnética antes del tratamiento en los pacientes muestreados fue de 5.2, con un mínimo de uno y un máximo de 25, mientras que después del tratamiento promediaron 4.5, con un mínimo de uno y un máximo de 23. Antes del tratamiento, el 65.9 por ciento presentó entre 1 y 5 lesiones en resonancia magnética, un 26.8 por ciento entre 6 y 10 lesiones, un 4.9 por ciento entre 11 y 15 lesiones y solo el 2.4 por ciento, un solo caso, más de 20 lesiones en resonancia magnética.

Luego del tratamiento se muestra un aumento en el intervalo de 1 a 5 lesiones, disminuyendo la cantidad de lesiones entre 6 y 10, además disminuyendo la cantidad de lesiones de 11 a 15. El caso que presentó lesiones superiores a 20 se mantiene igual.

Gráfico 7. Distribución de frecuencias y porcentajes según el número de lesiones en resonancia magnética antes y después del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 13.

Tabla 14. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según número de lesiones en resonancia magnética después del tratamiento después en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis	Número de lesiones en resonancia magnética después del tratamiento	Tratamiento con Ocrelizumab			Frecuencia (%)
		Mejóro (%)	Estable (%)	Empeoró (%)	
Primaria progresiva	1-5	5 (12.2)	2 (4.9)	3 (7.35)	10 (24.45)
	6-10	-	3 (7.3)	-	3 (7.3)
	11-15	-	-	-	-
	16-20	-	-	-	-
	>20	-	-	-	-
Remitente - recurrente	1-5	16 (39.0)	4 (9.7)	1 (2.45)	21 (51.15)
	6-10	2 (4.9)	3 (7.3)	-	5 (12.2)
	11-15	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
	16-20	-	-	-	-
	>20	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
Total		25 (61.0)	12 (29.2)	4 (9.8)	41 (100.0)

Fuente: Expedientes clínicos.

Principalmente los que presentaron (1 a 5) lesiones en resonancia magnética después del tratamiento son los que mostraron una mejoría, aunque en ese mismo intervalo, hay cuatro pacientes de los 31 que empeoraron. Los que permanecieron estables presentaron entre 1 y 10 número de lesiones después del tratamiento con Ocrelizumab. Este comportamiento es similar tanto para los pacientes con Esclerosis primaria progresiva como para los de Esclerosis remitente-recurrente.

Se obtienen resultados significativos entre el número de lesiones después del tratamiento con Ocrelizumab y los resultados del tratamiento principalmente en los pacientes de Esclerosis primaria progresiva con un valor de 0.044 (inferior a 0.05), lo que ambas variables influyen entre si al cambiar sus valores.

Tabla 15. Distribución de frecuencias y porcentajes según la diferencia del número de lesiones en resonancia magnética antes y después del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Diferencia en número de lesiones en resonancia magnética antes y después	Frecuencia	%
-3	1	2.4
-1	2	4.9
0	18	43.9
1	9	22.0
2	9	22.0
3	2	4.9
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Las diferencias entre las lesiones en resonancia magnética de antes y las de después, muestran que solo 3 pacientes aumentaron las lesiones, 18 pacientes mantienen las mismas cantidades de lesiones, sin embargo, unos 20 pacientes presentaron una mejoría antes y después del tratamiento, ver Tabla 15.

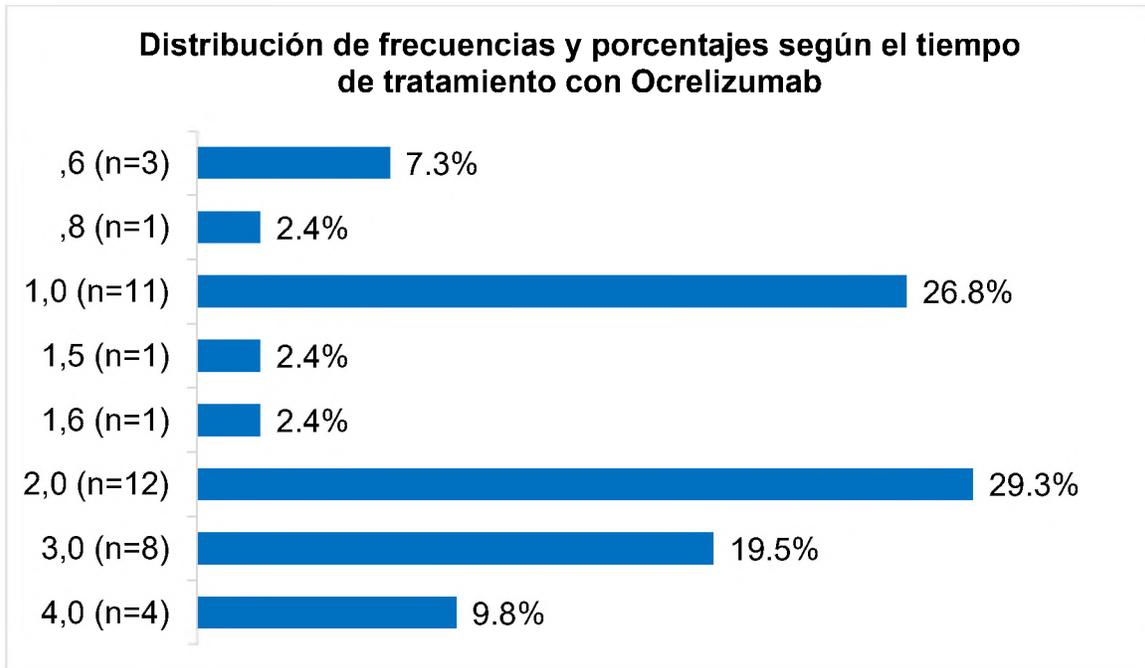
Tabla 16. Distribución de frecuencias y porcentajes según tiempo de tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tiempo de tratamiento con Ocrelizumab (años)	Frecuencia	%
0,6	3	7.3
0,8	1	2.4
1,0	11	26.8
1,5	1	2.4
1,6	1	2.4
2,0	12	29.3
3,0	8	19.5
4,0	4	9.8
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

El promedio del tiempo de tratamiento con Ocrelizumab en los pacientes muestreados fue de 2 años, con un mínimo de seis meses y un máximo de 4 años. La mayoría de los pacientes se encontraban entre uno y tres años de tratamiento con Ocrelizumab. Un 7.3 por ciento llevaba solo seis meses, un 2.4 por ciento tenía ocho meses, el 26.8 por ciento llevaba un año de tratamiento, el 2.4 por ciento tenían un año y cinco y seis meses, el 29.3 por ciento tenía dos años, un 19.5 por ciento tenía tres años de tratamiento y un 9.8 por ciento tenían cuatro años.

Gráfico 8. Distribución de frecuencias y porcentajes según el tiempo de tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 16.

Tabla 17. Distribución de frecuencias y porcentajes de la diferencia entre las escalas de discapacidad antes y después del tratamiento con Ocrelizumab según el tiempo de tratamiento con el Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis	Tiempo de tratamiento con el Ocrelizumab (años)	Tratamiento con Ocrelizumab			Frecuencia (%)
		Mejóro	Estable	Empeoró	
Primaria progresiva	0,6	-	1 (2.4)	-	1 (2.4)
	1,0	3 (7.3)	-	-	3 (7.3)
	2,0	-	3 (7.3)	1 (2.45)	4 (9.8)
	3,0	2 (4.9)	-	1 (2.45)	3 (7.4)
	4,0	-	1 (2.4)	1 (2.45)	2 (4.9)
Remitente-recurrente	0,6	1 (2.4)	1 (2.4)	-	2 (4.8)
	0,8	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
	1,0	6 (14.6)	2 (4.9)	-	8 (19.5)
	1,5	-	-	1 (2.45)	1 (2.5)
	1,6	1 (2.4)	-	-	1 (2.4)
	2,0	8 (19.5)	-	-	8 (19.5)
	3,0	2 (4.9)	3 (7.3)	-	5 (12.2)
	4,0	1 (2.4)	1 (2.4)	-	2 (4.8)
Total		25 (61.0)	12 (29.2)	4 (9.8)	41 (100.0)

Fuente: Expedientes clínicos.

En relación al tiempo que tienen los pacientes muestreados con el Ocrelizumab, en los pacientes con Esclerosis primaria progresiva se muestra una mejoría principalmente en los que llevan un año de tratamiento, seguido de los que tenían tres años con 7.3 por ciento y 4.9 por ciento respectivamente. En estos pacientes se mantuvieron estables los que tenían dos años de tratamiento con el Ocrelizumab, y tres casos que empeoraron tenían más de dos años de tratamiento.

Los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente muestran mejoría al año o dos años con el tratamiento de Ocrelizumab. Los que se mantienen estables tenían principalmente tres años con el tratamiento y en el caso de los que empeoraron, un solo caso, tenía un año y cinco meses de tratamiento.

Se muestra una alta significancia entre el resultado del tratamiento con Ocrelizumab y el tiempo con el mismo, particularmente en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente donde se obtiene una significancia al 99 por ciento (0.001).

Tabla 18. Distribución de frecuencias de los resultados del tratamiento con el Ocrelizumab según los signos y síntomas antes y después del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de esclerosis	Signos y síntomas	Frecuencia antes del Tratamiento	Frecuencia después del Tratamiento
Primaria progresiva	Afasia	1	-
	Atrofia de los 4 miembros	1	-
	Caminar con ayuda unilateral	1	1
	Calambre de 4 miembros	1	-
	Cefalea	2	-
	Constipación	2	2
	Debilidad de hemicuerpo	1	-
	Debilidad de miembros inferiores	5	1
	Debilidad de un miembro inferior	1	-
	Debilidad de un miembro superior	1	-
	Debilidad muscular en 4 miembros	2	3
	Deterioro cognitivo	1	1
	Disartria	2	1
	Discapacidad neurológica	1	-
	Dolor región lumbosacra	1	-
	Fatiga	1	-
	Hemiplejia	1	-
	Hiperreflexia	1	2
	Incontinencia Urinaria	3	2
Marcha atáxica	7	4	

Marcha Espástica	3	6	
Monoplejía de miembro inferior	1	-	
Neuritis Óptica	2	-	
Nistagmo Horizontal	1	-	
Oftalmoplejía Internuclear	1	-	
Parálisis del IV	1	-	
Parálisis del VI par craneal	1	-	
Parapléjico	2	-	
Retención Urinaria	1	-	
Sensación De Calambre	1	-	
Trastorno Del Equilibrio	3	-	
Visión Borrosa	4	-	
Visión Doble	1	-	
Babinski Bilateral	-	2	
Camina Con Ayuda Unilateral	-	1	
Debilidad De 4 Miembros Mayor De Hemicuerpo Izquierdo	-	1	
Debilidad Sutil de hemicuerpo izquierdo	-	1	
Dismetría	-	1	
Mejoría de todos los síntomas	-	1	
Neuritis Óptica Retrobulbar	-	1	
Nistagmo	-	1	
Paraplejía	-	1	
Paresia 3er Par	-	1	
Piramidalismo	-	1	
Reflejos Osteotendinosos De Miembros	-	1	
Se ha mantenido estable	-	3	
Temblor Cerebeloso	-	1	
<b>Totales de signo y síntomas en EMPP</b>	<b>58</b>	<b>40</b>	
Remitente-recurrente	Signos y síntomas	Frecuencia antes del Tratamiento	Frecuencia después del Tratamiento
	Afasia	1	-
	Agresividad	1	-
	Alteración De La Conciencia	1	-
	Amnesia	2	1
	Bastón Para Caminar Unilateral	2	-

Cambio De Temperatura	1	-
Cefalea	3	-
Constipación	1	-
Debilidad De Hemicuerpo	1	-
Debilidad de miembros inferiores	12	1
Debilidad de miembros superior	1	-
Debilidad de un miembro inferior	5	-
Debilidad de un miembro superior	1	-
Debilidad Hemicara	1	-
Debilidad muscular en 4 miembros	7	-
Déficit de memoria	2	1
Deterioro cognitivo	1	-
Disartria	2	1
Disminución del lenguaje	1	-
Dolor Ojo Derecho	1	-
Dorsalgia	1	-
Fatiga	1	-
Hemiparesia	1	-
Hiperreflexia	3	1
Hipersensibilidad	1	-
Hipopalestesia Distal Leve	1	1
Incapacidad de mover la mano	1	-
Incontinencia Fecal	1	-
Incontinencia Urinaria	4	-
Marcha atáxica	11	3
Marcha Espástica	2	2
Marcha Tandeen	1	-
Náusea	1	-
Neuritis Óptica	4	1
Oftalmoplejía Internuclear	1	-
Parálisis Facial Derecha	1	-
Parálisis facial izquierda recurrente	1	-
Parapléjico	2	-
Parestesia de miembros superiores e inferiores	2	-
Parestesia de un miembro superior	1	-

Parestesia en manos y pies fijo	1	-
Parestesias en miembros inferiores	3	-
Pérdida de Visión Bilateral	4	-
Pérdida De Visión de un ojo	2	-
Perdida sensibilidad en dedos miembros inferiores	1	-
Piramidalismo	1	-
Psicosis	1	1
Retención Urinaria	1	-
Somnolencia	1	-
Temblor De La Mano Derecha	1	-
Trastorno Del Equilibrio	3	-
Trastornos del Animo	1	-
Visión Borrosa	2	2
Visión Doble	1	-
Mejoría de todos los síntomas	-	17
Mejoría en la debilidad de miembros inferiores	1	-
Mejóro Debilidad De Hemicuerpo Derecho	1	-
Nistagmo	-	1
Perdida Visual Importante	-	1
Sensibilidad	-	1
Temblor Cerebeloso	-	1
Trastorno Cognitivo Leve	-	1
<b>Totales de signo y síntomas en EMRR</b>	<b>113</b>	<b>37</b>

Fuente: Expedientes clínicos

Con la aplicación del tratamiento con Ocrelizumab, la cantidad de signo y síntomas en pacientes con esclerosis primaria progresiva disminuyen de una cantidad de 58 antes del tratamiento a 40 luego de aplicado el tratamiento, lográndose un 30 por ciento en la mejoría de los síntomas de los pacientes.

En los pacientes con esclerosis remitente-recurrente por su parte de 113 signo y síntomas antes del tratamiento con Ocrelizumab, solamente quedaron 37 signo y síntomas al final del tratamiento con un 67 por ciento de mejoría en la cantidad de signos y síntomas.

Tabla 19. Distribución de frecuencias y porcentajes según la puntuación EDSS antes del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Puntuación EDSS antes del tratamiento	Antes	
	Frecuencia	%
1,5	1	2.4
2,0	2	4.9
2,5	1	2.4
3,0	7	17.1
3,5	2	4.9
4,0	4	9.8
4,5	6	14.6
5,0	4	9.8
5,5	1	2.4
6,0	4	9.8
6,2	1	2.4
6,5	3	7.3
7,0	3	7.3
8,0	1	2.4
9,0	1	2.4
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Tabla 20. Distribución de frecuencias y porcentajes según la puntuación EDSS después del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

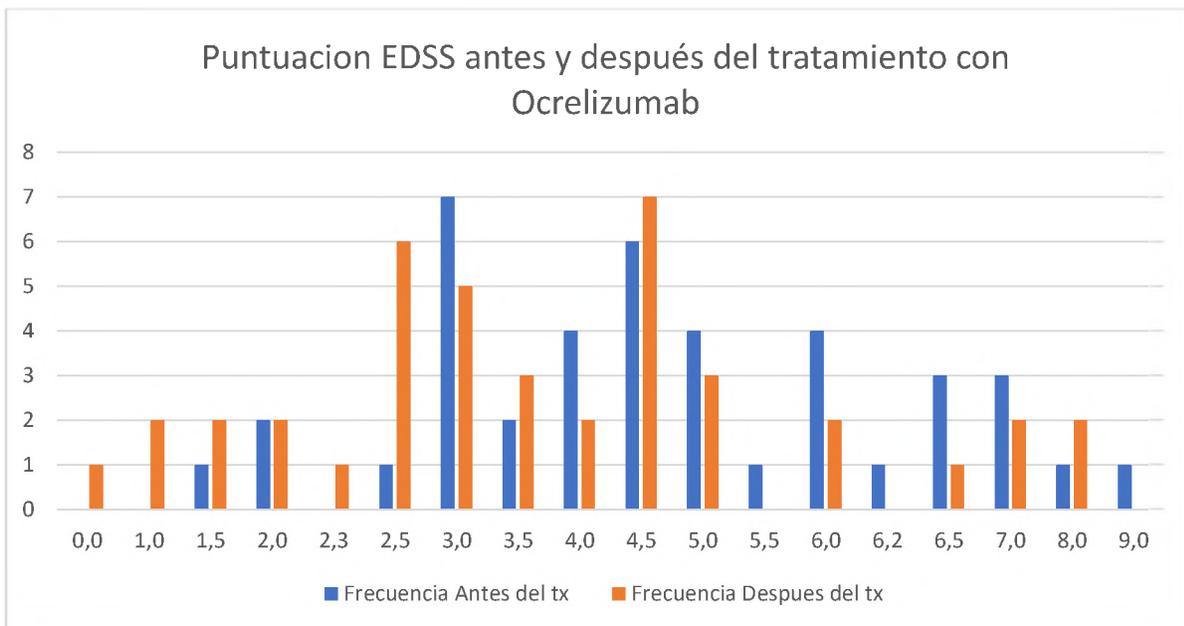
Puntuación EDSS después del tratamiento	Después	
	Frecuencia	%
0,0	1	2.4
1,0	2	4.9
1,5	2	4.9
2,0	2	4.9
2,3	1	2.4
2,5	6	14.6
3,0	5	12.2
3,5	3	7.3
4,0	2	4.9
4,5	7	17.1
5,0	3	7.3
6,0	2	4.9
6,5	1	2.4
7,0	2	4.9
8,0	2	4.9
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

La puntuación EDSS antes del tratamiento presenta una media de 4.7, con un mínimo de 1.5 y un máximo de 9, sin embargo, después del tratamiento disminuye el promedio a 3.8, con un mínimo de cero y un máximo de 8. La puntuación EDSS antes del tratamiento muestra mayor cantidad de pacientes en 3 con un 17.1 por ciento, seguido del 4.5 con un 14.6 por ciento

Con relación a la puntuación EDSS después del tratamiento, la mayor cantidad de pacientes se encuentran en 4.5 con 17.1 por ciento, seguido de 2.5 con 14.6 por ciento y 3 con 12.2 por ciento.

Grafico 9. Distribución de frecuencias y porcentajes según la puntuación EDSS antes y después del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: tablas 19 y 20.

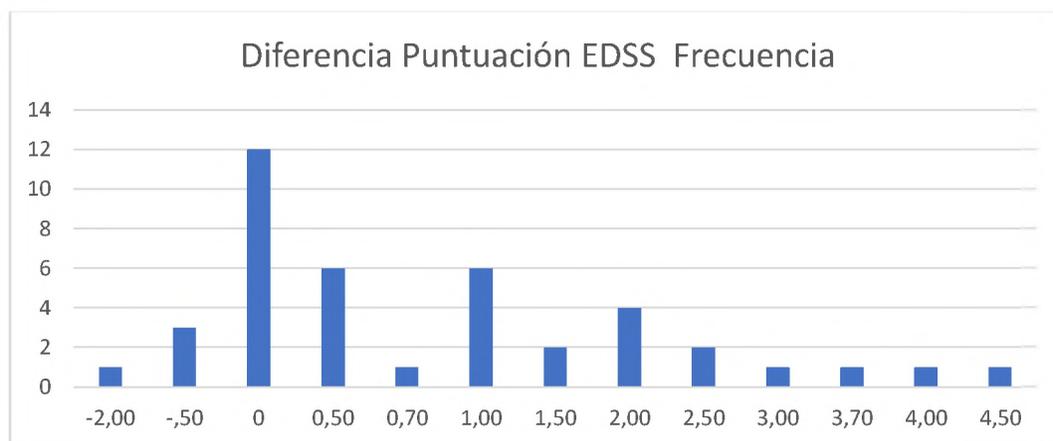
Tabla 21. Distribución de frecuencias y porcentajes según la diferencia en la puntuación EDSS entre antes y después del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Diferencia Puntuación EDSS	Frecuencia	%
-2,00	1	2.4
-,50	3	7.3
0	12	29.3
0,50	6	14.6
0,70	1	2.4
1,00	6	14.6
1,50	2	4.9
2,00	4	9.8
2,50	2	4.9
3,00	1	2.4
3,70	1	2.4
4,00	1	2.4
4,50	1	2.4
Total	41	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Si hacemos un análisis de la diferencia entre la puntuación del EDSS antes y después del tratamiento, se puede observar que solo 4 pacientes empeoraron aumentando su puntuación, sin embargo, 12 se mantienen con puntuación similar antes y después y 25 de los pacientes mejoraron disminuyendo su puntuación EDSS después del tratamiento.

Grafico 10. Distribución de frecuencias y porcentajes según la diferencia en la puntuación EDSS entre antes y después del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.



Fuente: Tabla 21

Tabla 22. Distribución de porcentajes según el tipo de Esclerosis y los resultados finales del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez entre julio del 2018 a mayo del 2022.

Tipo de Esclerosis	Frecuencia (%)	Resultado final del tratamiento con Ocrelizumab		
		Mejoró (%)	Estable (%)	Empeoró (%)
Primaria progresiva	13 (31.8)	5 (12.2)	5 (12.2)	3 (7.4)
Remitente-recurrente	28 (68.2)	20 (48.8)	7 (17.0)	1 (2.4)
<b>Total</b>	<b>41 (100.0)</b>	<b>25 (61.0)</b>	<b>12 (29.2)</b>	<b>4 (9.8)</b>

Fuente: Expedientes clínicos.

El tratamiento con Ocrelizumab, actúa mejor en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrentes que los que tienen Esclerosis primaria progresiva, sin embargo, en estos últimos logra una estabilidad de la enfermedad del 12.2%.

## VIII. DISCUSIÓN

Con relación a los tipos de Esclerosis Múltiple, en la mayoría de los pacientes muestreados, eran en la forma remitente-recurrente los que mostraron particularmente una mejoría durante el estudio, mientras que en los pacientes con el tipo de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva fue donde se observó la mayor cantidad de pacientes que empeoraron, aunque esta representa solo  $\frac{1}{4}$  de los pacientes del mismo grupo.

Estos resultados concuerdan con el estudio de Ellwardt et al (2020), donde la mayoría de los pacientes muestreados tenían Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente y la minoría Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.

El estudio presentó un promedio de edad entre los pacientes muestreados de 40 años.

En sentido general se nota una mejoría en los pacientes tratados con Ocrelizumab, principalmente en los que tenían Esclerosis remitente-recurrente y con edades comprendidas entre los 30 y 39 años de edad y los dos pacientes menores de 20 años, en este tipo de Esclerosis se mantienen estables los que tenían edades mayores a 50 años principalmente y empeoró solamente un caso en el rango de edad entre los 30 y 39 años.

Con respecto al tipo de Esclerosis primaria progresiva, mostraron mejoría fundamentalmente los menores de 29 años, se comportaron estables los pacientes entre los 30 y 49 años de edad y en este mismo intervalo de edad estaban dos de los casos que empeoraron y uno con edad menor de 20 años.

En el caso de los dos pacientes que mejoraron con edades menores a 20 años con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente, según Rowland y Pedley (2011), suelen ser signos favorables para el pronóstico: la menor edad en el momento de inicio de la enfermedad.

Siete de cada diez pacientes evaluados eran mujeres. Tanto las mujeres como los hombres muestran mejoría con el tratamiento del Ocrelizumab, sin importar el tipo de Esclerosis que presentaron, aunque particularmente los hombres se mantienen más estables con la Esclerosis remitente recurrente y las mujeres con Esclerosis primaria progresiva. Empeoró solo una mujer con Esclerosis remitente recurrente, mientras que los hombres principalmente empeoraron en la Esclerosis primaria progresiva.

Este resultado coincide con Garner-Cruz et al (2015) al plantear que la Esclerosis Múltiple es más común en personas del sexo femenino, aunque la proporción mujer-hombre varía de región a región.

Según Rowland y Pedley (2011), suelen ser signos favorables para el pronóstico: el sexo femenino. En este estudio pudimos observar que las mujeres presentaron mejoría significativa en comparación con los hombres sin importar el tipo de Esclerosis Múltiple.

El tiempo promedio de diagnóstico entre los pacientes fue de 7.6 años. En sentido general se nota una mejoría en los pacientes que llevan un tiempo de diagnóstico de la Esclerosis Múltiple de 1 a 5 años, sin importar el tipo de Esclerosis Múltiple, aunque los pacientes con Esclerosis remitente recurrente, en casi todos los intervalos de tiempo de diagnóstico se muestra mejoría, con excepción del paciente que llevaba entre 11 y 15 años de diagnosticada la enfermedad, el cual empeoró con el tratamiento con Ocrelizumab. La prueba de Chi-cuadrado de Pearson mostró una fuerte relación, entre el tiempo de diagnóstico en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente y el resultado final del tratamiento con Ocrelizumab, mostrando mejoría en los que tienen menor tiempo diagnosticado.

Este resultado positivo en los pacientes entre 1 y 5 años de haber sido diagnosticados, coincide con Rowland y Pedley (2011), al plantear que suele ser signo favorable para el pronóstico: el diagnóstico en períodos tempranos de la enfermedad.

Aunque en este estudio no se presentaron efectos adversos al tratamiento con Ocrelizumab, en estudios como el de Ellwardt et al (2020), el tratamiento fue generalmente bien tolerado, aunque efectos secundarios de corto plazo fueron registrados, incluyendo reacciones a la infusión directa e infecciones leves.

Varios de los pacientes no tenían tratamiento previo, siendo estos los que mostraban principalmente mejoría, estos pacientes en su mayoría fueron diagnosticado entre 1 y 5 años cuando ya había disponibilidad del Ocrelizumab, por lo que se optó por empezar directamente con este tratamiento. En el caso de los que tenían un tratamiento previo la mejoría se muestra particularmente en los que utilizaban el Interferón, tanto para Esclerosis remitente recurrente como la primaria progresiva.

Estos resultados concuerdan con el estudio de Hauser et al (2011), donde se demostró que los pacientes bajo tratamiento con Ocrelizumab tuvieron una menor relación de

progresión de la discapacidad comparado con el interferón beta-1<sup>a</sup> y el Ocrelizumab estuvo relacionado con un mayor índice de mejoría de la discapacidad confirmada a las 12 semanas que el Interferón Beta-1a.

También los resultados obtenidos coinciden con Daniels et al (2018), donde el Ocrelizumab estabilizó la progresión de la discapacidad y con el de Ellwardt et al (2020) donde se demuestra que el tratamiento con Ocrelizumab puede estabilizar a pacientes con o sin tratamiento previo, indicando que es una opción siguiendo a potentes fármacos para la Esclerosis Múltiple.

El promedio en relación al tiempo desde aparición de primer síntoma es de 11.7 años. Particularmente los que presentaron su primer síntoma entre uno y 10 años presentaron una mejoría con respecto los que presentaron su primer síntoma hace más de 10 años, esto se cumple para los pacientes con ambos tipos de Esclerosis.

En los pacientes que llevan varios años desde la aparición del primer síntoma, según Kasper Dennis (2017), algunos pacientes tienen síntomas que son tan inocuos que es posible que no busquen atención médica durante meses o años.

Según Cerrato-Cuadra et al (2019), la Esclerosis Múltiple es una enfermedad difícil de diagnosticar, ya que existen varias patologías que a menudo pueden confundirse con la misma. Aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean sugerentes, antes de quedarse con Esclerosis Múltiple como diagnóstico definitivo, hay que descartar las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, las cuales en algunos casos emulan su evolución. Algunas otras manifestaciones que pueden retrasar el diagnóstico, son aquellas que los pacientes pueden experimentar durante meses antes de la presentación de la Esclerosis Múltiple, fenómenos paroxísticos (episodios de disfunción neurológica de duración inferior a 1 minuto y recurrentes), por ejemplo: neuralgia del trigémino, disartria, ataxia, parestesias y prurito.

Cerrato-Cuadra et al (2019), plantean que la pérdida visual puede estar relacionada con isquemia o migraña retinianas, que puede o no evolucionar en un cuadro clínico compatible con la Esclerosis Múltiple. En el caso de neuropatía craneal, signos de afección de vías largas, alteración sensorial y/o la ataxia de la marcha pueden relacionarse con el uso de drogas ilícitas, neurosarcooidosis, neuroenfermedad de Behçet, neuroborreliosis, VIH, neurosífilis y la enfermedad vascular oclusiva, trastornos del tejido

conectivo, encefalomiелitis aguda diseminada, mielitis transversa idiopática, neuromielitis óptica o paraparesia espástica tropical.

El promedio del número de lesiones en resonancia magnética antes del tratamiento en los pacientes muestreados fue de 5.2. Luego del tratamiento con Ocrelizumab se nota una disminución del número de lesiones en los pacientes muestreados mostrando un promedio de 4.5. El caso que presentó lesiones superiores a 20 se mantiene igual. Se obtienen resultados significativos entre el número de lesiones después del tratamiento con Ocrelizumab y la puntuación EDSS después del tratamiento con Ocrelizumab, principalmente en los pacientes de Esclerosis primaria progresiva, lo que demuestra que ambas variables influyen entre sí al cambiar sus valores. Solo 3 pacientes de 41, aumentaron sus lesiones.

Igual resultados de mejoría con el tratamiento de Ocrelizumab se muestra en Montalban et al (2017), el volumen total de lesiones cerebrales en la imagen de resonancia magnética disminuyó un 3.4 por ciento con Ocrelizumab y un 7.4 por ciento con el placebo. El porcentaje de pérdida de volumen cerebral fue 0.90 por ciento con Ocrelizumab y 1.09 por ciento con el placebo. Entre los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, el Ocrelizumab se asoció con bajos porcentajes de progresión clínica y de imagen de resonancia magnética en comparación con el placebo.

Rowland y Pedley (2011), plantean que en general, cuanto mayor sea el número de lesiones encefálicas observadas en la resonancia magnética basal en el momento de presentar un síndrome clínicamente aislado, mayor será el riesgo de sufrir discapacidad a largo plazo. Al obtener una disminución del número de lesiones en nuestro estudio se puede evidenciar la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab.

Con la aplicación del tratamiento con Ocrelizumab, la cantidad de signo y síntomas en pacientes con Esclerosis primaria progresiva disminuyen, al igual que en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, principalmente en estos últimos. Algunos de los síntomas que se presentaron luego del tratamiento en los casos que mejoraron fueron: Marcha atáxica, Marcha Espástica, Dismetría, Hipopalestesia Distal, Mejoría en la debilidad de miembros inferiores, Neuritis Óptica, Nistagmo, Temblor Cerebeloso y Visión Borrosa.

Algunos de estos síntomas son mencionados por Kasper Dennis (2017) al plantear que se agravan a menudo de manera transitoria con la fatiga, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones incluyen debilidad o síntomas sensitivos, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y la coordinación, sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse en la forma de una extremidad pesada, rígida, débil o torpe. Son comunes la sensación de hormigueo circunscrita, la sensación de «alfileres y agujas» y la «de muerte». La neuritis óptica produce visión borrosa monocular, sobre todo en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco encefálico puede causar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemiespasmos o mioquimia (contracciones musculares onduladas). La ataxia, los temblores y la disartria pueden reflejar el trastorno de las vías cerebelosas. El signo de Lhermitte, una sensación momentánea semejante a un choque eléctrico desencadenada por la flexión del cuello, indica enfermedad de la médula espinal cervical.

En Montalban et al (2017), también se muestran resultados positivos donde a la semana 120, el desempeño en la prueba de caminar 25-pies durante un periodo de tiempo había mejorado con el Ocrelizumab con respecto al grupo placebo.

También estos resultados coinciden con Daniels et al (2018), donde el Ocrelizumab estabilizó la progresión de la discapacidad, donde un paciente que ganó 2.5 puntos de salud en la escala ampliada de estado de discapacidad mejoró su habilidad para caminar sin ayuda, distancia caminando ( $\geq 20$  metros con ayuda versus  $\geq 500$  metros sin ayuda), y balance. Otros 2 ganaron 0.5 puntos de salud en la escala ampliada de estado de discapacidad también reportaron un incremento en su habilidad para caminar (constante asistencia bilateral versus asistencia unilateral) o distancia caminando ( $\geq 200$  metros versus  $\geq 300$  metros).

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante, que causa en la mayoría de los casos incapacidad para llevar a cabo las actividades diarias necesarias para ser un miembro totalmente funcional en la sociedad. Según plantea Juanatey, Blanco y Téllez (2018), al escuchar el diagnóstico de esta enfermedad, los pacientes de inmediato comienzan a limitar por completo sus actividades y entran en un periodo de sentimiento de desesperanza a consecuencia de no estar bien educados sobre la misma. Si bien es

cierto que no existe cura para esta enfermedad, hay tratamientos muy eficaces para tratar la evolución de esta y mejorar los síntomas.

Los resultados positivos con el tratamiento de Ocrelizumab obtenidos en este estudio con los dos tipos de Esclerosis Múltiple, la recurrente remitente y la progresiva primaria, se muestra más en la primera que en la segunda, ya que según lo define Biolatto (2021) la Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente alterna entre períodos de brotes agudos con muchos síntomas, y otros de meses sin signos de la patología, mientras que la Esclerosis Múltiple progresiva primaria no hay casi períodos sin síntomas, aunque en las dos se muestran mejoras o estabilidad.

El promedio del tiempo de tratamiento con Ocrelizumab en los pacientes muestreados fue de 2 años, se muestra una mejoría y estabilidad principalmente en los que llevan de uno a tres años de tratamiento.

Se muestra una alta significancia entre el resultado del tratamiento con Ocrelizumab y el tiempo con el mismo, particularmente en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente donde se obtiene una alta significancia, demostrando que son directamente proporcionales, si aumenta el tiempo de tratamiento con Ocrelizumab mejora el resultado del mismo.

Estos resultados coinciden con Daniels et al (2018), donde el Ocrelizumab estabilizó la progresión de la discapacidad, 3 de los pacientes indicaron que su discapacidad mejoró con el tiempo después de la administración del tratamiento.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad que actualmente no tiene cura y debido a que afecta tanto al sistema nervioso central como al sistema inmunológico, se dificulta bastante su manejo y abordaje terapéutico. El tratamiento tiene como meta el control y la disminución de la actividad inflamatoria, evitando así la aparición de recaídas y la discapacidad que se asocia a la patología. Según Ríos-Martínez et al (2020), los medicamentos modificadores de la enfermedad se caracterizan por disminuir la tasa de recaídas anuales, prolongar el tiempo de aparición de nuevas recaídas, prevenir nuevas lesiones evidenciadas en imágenes de resonancia magnética, reducir el avance de la discapacidad y el deterioro cognitivo.

La puntuación EDSS antes del tratamiento presenta una media de 4.7, mientras que después del tratamiento disminuye el promedio a 3.8. Solo 4 pacientes empeoraron

umentando su puntuación, sin embargo, 12 se mantienen con puntuación similar antes y después y 25 de los pacientes mejoraron disminuyendo su puntuación EDSS después del tratamiento.

El tratamiento con Ocrelizumab, actúa mejor en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrentes que los que tienen Esclerosis primaria progresiva, sin embargo, en estos últimos logra una estabilidad de la enfermedad del 41.7 por ciento.

En el estudio de Ellwardt et al (2020) también se obtienen resultados positivos con el tratamiento con Ocrelizumab, después de la iniciación, 13 por ciento de los pacientes con Esclerosis Múltiple secundaria progresiva activa y Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente experimentaron un relapso (dejándolo en una ratio de recurrencia anual de 0.17), y cinco por ciento de todos los pacientes con Esclerosis Múltiple experimentaron una progresión de la discapacidad a las 12 semanas.

En Montalban et al (2017), también mostraron resultados positivos con el tratamiento con Ocrelizumab, el porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas fue de 32.9 por ciento con Ocrelizumab y 39.3 por ciento con el placebo. El porcentaje de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada las 24 semanas fue de 29.6 por ciento con Ocrelizumab y 35.7 por ciento con el placebo.

El Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el antígeno CD20 de las células B, es el primer fármaco que ha demostrado poder frenar de forma significativa la progresión de la discapacidad en 12 y 24 semanas en pacientes con EMPP. Es también eficaz en el control de la actividad clínica y radiológica en pacientes con EMRR, su aprobación e indicación engloban ambos fenotipos de la enfermedad.

Tomando en cuenta que diferentes especialistas coinciden en la definición de la Esclerosis Múltiple y su significado, aunque, siempre de diferente manera, planteándola como una enfermedad desmielinizante (enfermedad autoinmune debida a la desnutrición de la capa de mielina y de las fibras nerviosas, además de un daño cerebral progresivo) del Sistema Nervioso Central, cuya evolución es impredecible y sus efectos y síntomas son muy variados; y que con el tratamiento con Ocrelizumab estos síntomas, efectos y su evolución mejora o se mantiene estable en los pacientes, queda demostrado la efectividad del tratamiento con Ocrelizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple en las

unidades de Neurología de los hospitales Padre Billini y José María Cabral y Báez Julio, 2018 - Mayo, 2022.

El Ocrelizumab es el más reciente y destacable de los fármacos vistos, aprobado para su uso en 2017, es un anticuerpo de inmunoglobulina humanizado dirigido contra el CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos, pero no afecta a las células precursoras. Este ha sido el único medicamento autorizado por la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de EMPP, así como también se ha demostrado que disminuye el avance de la discapacidad en formas de EMRR, lo cual se ha demostrado con el presente trabajo de grado.

## IX. CONCLUSIÓN

Después de discutir los resultados, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente mostraron una mejoría superior que los pacientes con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva que se caracterizaron por una estabilidad notoria de la enfermedad.
2. Se evidencia una mejoría notoria en los pacientes entre 30 y 39 años y en los menores de 20 años de edad con la forma clínica remitente-recurrente
3. Tanto las mujeres como los hombres muestran mejoría con el tratamiento del Ocrelizumab, sin importar el tipo de Esclerosis que presentaron, aunque particularmente los hombres se mantienen más estables con la Esclerosis remitente recurrente y las mujeres con Esclerosis primaria progresiva.
4. El tiempo promedio de diagnóstico entre los pacientes fue de 7.6 años. Se nota un incremento de la mejoría en los pacientes que llevan un tiempo de diagnóstico de la Esclerosis Múltiple de 1 a 5 años, sin importar el tipo de Esclerosis Múltiple.
5. Se mostró una fuerte relación, entre el tiempo de diagnóstico en los pacientes con Esclerosis remitente-recurrente y el resultado final del tratamiento con Ocrelizumab, con aumento de mejoría en los que tienen menor tiempo diagnosticado.
6. No se presentaron efectos adversos al tratamiento con Ocrelizumab en este estudio.
7. Se observa que entre los pacientes que habían recibido tratamientos previos, los que recibieron interferón tuvieron mejores resultados tanto para la forma Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente como para la forma Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.
8. Se evidencia que los pacientes con Esclerosis Múltiple que recibieron tratamiento antes de los 10 años de la aparición de su primer síntoma, mejoraron en mayor cuantía.
9. Se nota una disminución del número de lesiones en la resonancia magnética nuclear después del tratamiento con Ocrelizumab. Es significativa la reducción de las lesiones en los pacientes tratados con la forma clínica primaria progresiva.

10. El número de signos y síntomas de los pacientes de nuestro estudio disminuyeron después del tratamiento en las dos formas clínicas, principalmente en la remitente-recurrente. Algunos de los síntomas que se presentaron luego del tratamiento en los casos que mejoraron fueron: Marcha atáxica, marcha espástica, disimetría, hipopalestesia distal, debilidad de miembros inferiores, neuritis óptica, nistagmo, temblor cerebeloso y visión borrosa.
11. Se hace manifiesto un incremento de mejoría y estabilidad clínica en los pacientes que llevaron uno a tres años de tratamiento. Existe una relación directa entre el resultado del tratamiento con Ocrelizumab y el tiempo de administración.
12. Se pone en evidencia que después del tratamiento con Ocrelizumab, la media de la puntuación EDSS disminuyó desde un 4.7 a 3.8, demostrando que el tratamiento tuvo efecto positivo en la disminución de la discapacidad.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. En los futuros pacientes a estudiar que tengan antecedentes familiares de la enfermedad y los tipos de esclerosis entre uno y otro.
2. Se debe concientizar a todos los médicos de la República Dominicana para que puedan identificar síntomas y signos que hagan sospechar afección neurológica y así posteriormente referir a un neurólogo, de esta manera permitir que el paciente sea diagnosticado de manera precoz y por consiguiente comenzar un tratamiento de forma oportuna.
3. Las instituciones pertinentes deben asegurar la disponibilidad del Ocrelizumab en los centros de salud para que los pacientes puedan tener acceso a este tratamiento, ya que ha habido inestabilidad en los últimos meses.

## XI. REFERENCIAS

1. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-234. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1601277?articleTools=true>
2. Daniels K, van-der-Nat PB, Frequin STFM, van-der-Wees PJ, Biesma DH, Hoogervorst ELJ, et al. Real-world results of Ocrelizumab treatment for primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2020; 2020: 5463451. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/msi/2020/5463451/>
3. Ellwardt E, Rolfes L, Klein J, Pape K, Ruck T, Wiendl H, et al. Ocrelizumab initiation in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4): e719. Disponible en: <https://nn.neurology.org/content/nnn/7/4/e719.full.pdf>
4. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-220. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1606468?articleTools=true>
5. Juanatey A, Blanco-García L, Téllez N. Ocrelizumab: eficacia y seguridad en la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol* 2018; 66(12): 423-433. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018132>
6. Mandal A. Múltiple Sclerosis Epidemiology. *News-Medical* [Revista en línea] 2021 April (citada 2021 Oct 20). Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Multiple-Sclerosis-Epidemiology.aspx>
7. Universidad Politécnica de Valencia [sede web]. *Polipapers.upv.es*: Gómez-Gómez; 2020 [acceso 10 de septiembre del 2021]. La Esclerosis Múltiple: concepto, historia e implicaciones en la escuela [16 páginas]. Disponible en: <https://polipapers.upv.es/index.php/reinad/article/view/11870/12518>
8. Garner-Cruz O, Donaire A, Ramírez-Berlitz A, Wagner S, Rivera VM. Esclerosis Múltiple: una revisión; el desafío en Honduras. *Rev méd hondur* 2015; 83 (1-2): 66-73. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2015/pdf/Vol83-1-2-2015-16.pdf>

9. Rowland LP y Pedley TA. Neurología de Merritt, 12a ed., Barcelona (España): Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 1849-1950.
10. Biolatto L. Tipos de Esclerosis Múltiple [Monografía en internet]. España: Mejor con Salud; 2020 [acceso 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://mejorconsalud.as.com/tipos-Esclerosis-Multiple/>
11. Guarnizo A, Bermúdez S, Torres O, Nassar A, Torres C. Diagnóstico y evaluación de la Esclerosis Múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e informar. conceptos actuales. Rev colomb radiol 2016; 27 (4): 4543-55. Disponible en: [https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2017/1\\_febrero/col/Esclerosis\\_Multiple\\_esp.pdf](https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2017/1_febrero/col/Esclerosis_Multiple_esp.pdf)
12. Kasper Dennis L, Fauci Anthony S, Hauser Stephen L, Longo Dan L, Jameson J. Larry, Loscalzo Joseph. Harrison manual de medicina, 19a ed., Distrito Federal (México): McGraw-Hill interamericana editores; 2017: 1012-3.
13. Kasper Dennis L, Fauci Anthony S, Hauser Stephen L, Longo Dan L, Jameson J. Larry, Loscalzo Joseph. Harrison manual de medicina, 19a ed., Distrito Federal (México): McGraw-Hill interamericana editores; 2017: 1015-6.
14. Cerrato-Cuadra A, Coulson-Romero A, Chávez-Hassan F, Díaz-Neira W, Duarte-Sotelo O, García-Valle L, et al. Guía de Esclerosis Múltiple. Nicaragua: Cámara nicaragüense de ciencias neurológicas; 2019. Documento número: 11. Disponible en: [http://focem.org/wp-content/uploads/2019/10/Guía-Esclerosis-Multiple\\_Nicaragua\\_Camara-Nicaragüense-de-Ciencias-Neurológicas\\_compressed.pdf](http://focem.org/wp-content/uploads/2019/10/Guía-Esclerosis-Multiple_Nicaragua_Camara-Nicaragüense-de-Ciencias-Neurológicas_compressed.pdf)
15. Ríos-Martínez MJ, Arteaga A, Henao J, Vagner B, Castro-Álvarez JF. Medicamentos modificadores en Esclerosis Múltiple esquemas terapéuticos actuales. Rev chil neuropsicol 2020; 15(1): 32-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7851106>
16. Jiménez-Díaz A, Gracia F, Álvarez-Monterrey P, Sirias-Baca AV, Santos B, Enamorado T, et al. Central american and caribbean consensus for the treatment of multiple sclerosis and therapeutic attitudes facing the COVID-19 pandemic. Journal of current medical research and opinion 2020; 3(9): 637-648. Disponible

en: <https://www.lactrimswab.org/wp-content/uploads/2020/11/39-Guias-Consenso-CAC.pdf>

17. Simón RP, Aminoff MJ y Greenberg DA. Clinical neurology, 10th ed., Estados Unidos: McGraw-Hill Education; 2018: 236.
18. Rowland LP y Pedley TA. Neurología de Merritt, 12a ed., Barcelona (España): Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 1858.
19. Rowland LP y Pedley TA. Neurología de Merritt, 12a ed., Barcelona (España): Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 1867-1870.
20. Rodríguez de Antonio LA, García-Castañón I, Aguilar-Amat Prior MJ, Puertas I, González-Suarez I y Oreja-Guevara C. Causas no inflamatorias de consulta urgente en Esclerosis Múltiple. Neurología 2021; 36(6): 403-411. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485318300951>
21. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): A new patient-based outcome measure, Brain 2001; 124(5): 962–973. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/124/5/962/309935>
22. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2015; VI (2): 321.
23. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2021-2022	
Selección del tema	2	Febrero
Búsqueda de referencias	0	Marzo
	2	
	1	
Elaboración del Anteproyecto	2	Septiembre-diciembre
	0	
	2	
	1	
Sometimiento y Aprobación	2	Marzo
Recopilación de información	0	Abril
Tabulación y análisis de la información	2	Julio
Redacción del informe	2	Agosto
Revisión del informe		Agosto
Encuadernación		Agosto
Presentación	2	Septiembre
	0	
	2	
	2	

## XII.2. Escala expandida del estado de discapacidad de kurtzke

Tabla 6. Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS)	
<p><b>Función piramidal</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.</p> <p>2. Mínimo paresia.</p> <p>3. Paresia o hemiparesia moderada. Monoparesia grave.</p> <p>4. Marcada paresia. Monoplejía, tetraparesia moderada.</p> <p>5. Paraplejía, hemiplejía o marcada tetraparesia.</p> <p>6. Tetraplejía</p>	<p><b>Función cerebelosa</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.</p> <p>2. Ataxia leve.</p> <p>3. Ataxia moderada de tronco o extremidades.</p> <p>4. Ataxia grave de las cuatro extremidades.</p> <p>5. Incapacidad de realizar movimientos coordinados.</p> <p>X Desconocido o no valorable por afectación piramidal.</p>
<p><b>Función de tronco cerebral</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.</p> <p>2. Nistagmo moderado u otra afectación leve de los cuales el paciente es consciente.</p> <p>3. Nistagmo intenso, paresia extraocular, afectación moderada de otro par craneal.</p> <p>4. Disartria, disfagia u otra alteración marcada.</p> <p>5. Anartria o incapacidad de tragar.</p>	<p><b>Función mental</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Alteración del humor (no afecta al EDSS).</p> <p>2. Leve afectación en funciones superiores.</p> <p>3. Moderada afectación de funciones superiores.</p> <p>4. Síndrome cerebral orgánico moderado o disminución mental marcada.</p> <p>5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave.</p>
<p><b>Función sensitiva</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Disminución de la sensibilidad vibratoria leve en una o dos extremidades.</p> <p>2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o atrocinética, o moderada de la vibratoria en dos extremidades, o leve de la vibratoria en tres o cuatro extremidades.</p> <p>3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, algésica o atrocinética, o pérdida de la sensibilidad vibratoria en 1-2 extremidades, o disminución moderada de la vibratoria en 3-4 extremidades, o disminución ligera de la tactoalgésica en 3-4 extremidades.</p> <p>4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil, algésica o pérdida de la atrocinética en 1-2 extremidades, o moderada pérdida de sensibilidad atrocinética táctil o algésica, en 3-4 extremidades.</p> <p>5. Pérdida de la sensibilidad en uno o más miembros, o disminución moderada de las sensibilidades por debajo de la cabeza.</p> <p>6. Sensibilidad perdida por debajo de la cabeza.</p>	
<p><b>Función visual</b></p> <p>0. Normal.</p> <p>1. Escotoma con agudeza visual mejor de 20/30</p> <p>2. Agudeza visual entre 20/30 y 20/59 o escotoma importante</p> <p>3. Gran escotoma o afectación moderada de campos visuales, pero con agudeza entre 20/60 y 20/99.</p> <p>4. Afectación grave de campos visuales o agudeza visual entre 20/100 y 20/200, o grado 3 con agudeza del ojo mejor menor de 20/60.</p> <p>5. Agudeza visual máxima menor de 20/200 o grado 4 con ojo mejor con agudeza menor de 20/60</p> <p>6. Grado 5 con agudeza visual del ojo mejor menor de 20/60.</p>	<p><b>Función intestinal y vesical</b></p> <p>1. Ligera disfunción (urgencia o retención) urinaria.</p> <p>2. Moderada urgencia o retención o escasa incontinencia urinaria.</p> <p>3. Frecuente incontinencia.</p> <p>4. Precisa sondaje urinaria.</p> <p>5. Pérdida de la función vesical.</p> <p>6. Pérdida de la función vesical e intestinal.</p>

**TABLA 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS), modificada y resumida**

0,0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (SF) <sup>a</sup>
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF
2,0	Discapacidad mínima en un SF
2,5	Discapacidad mínima en dos SF
3,0	Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4
3,5	Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF
4,0	Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF
4,5	Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda
5,0	Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda
5,5	Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda
6,0	Necesita ayuda unilateral (bastón, muleta) para andar unos 100 m
6,5	Necesita ayuda bilateral constante
7,0	Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 h; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas
7,5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser trasladado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente
8,5	Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal
9,0	Encamado y no válido, puede comunicarse y comer
9,5	Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente
10	Muerte por la enfermedad

<sup>a</sup>Sistemas funcionales neurológicos evaluados para obtener puntuación en el EDSS: funciones piramidal (valora de 0 a 6), cerebelosa (0-5), tronco cerebral (0-5), sensitiva (0-6), vesical e intestinal (0-6), visual (0-6), mental (0-5) y otras (0-3).

XII.3. Instrumento de recolección de datos

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON OCRELIZUMAB EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LAS UNIDADES DE NEUROLOGÍA DE LOS  
HOSPITALES PADRE BILLINI, SANTO DOMINGO; Y JOSÉ MARÍA CABRAL Y BÁEZ,  
SANTIAGO, REPÚBLICA DOMINICANA.

Instrumento de Recolección de Datos

No. de Formulario: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

1. Sexo: F M

2. Edad: \_\_\_\_\_

3. Signos y síntomas antes de iniciado el tratamiento:

Alteración visual	Debilidad muscular	Disfagia
Alteración en la marcha	Polaquiuria	Temblores
Alteración en la coordinación	Fatiga anormal	Extremidad rígida
Labilidad emocional	Calambres	Extremidad débil
Sensación de deseo urgente de orinar	Extremidad pesada	Hiperreflexia
Arreflexia	Sensación de hormigueo circunscrita	Sensación de alfileres y agujas

4. Tipo de presentación de EM:

Primaria Progresiva

Recurrente-Remitente

5. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad (en años):

A) 1-4    B) 5-8    C) 9+

5. Tiempo desde que comenzó el tratamiento con Ocrelizumab:

A) 0-1    B) 1-2    c) 2-3    D) 3-4

6. Medicamento utilizados antes del Ocrelizumab:

7. Sus signos y síntomas después de iniciado el tratamiento con Ocrelizumab están:

A) Disminuidos    B) Aumentados    C) Invariables

8. De estos efectos adversos, ¿Ha presentado algunos después de iniciada la medicación? ¿Cuáles?

- Reacciones en el lugar de la inyección
- Mayor incidencia de infecciones
- Reacciones anafilácticas
- Otros \_\_\_\_\_

9. Cantidad de lesiones en RM craneal, cervical y medular antes del tx con Ocrelizumab

10. Cantidad de lesiones en RM craneal, cervical y medular después del tx con Ocrelizumab

Nombre del entrevistador: \_\_\_\_\_

## XII.4. Costos y recursos

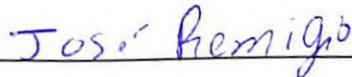
1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 sustentantes</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	250.00	500.00
Lápices	2 unidades	10.00	20.00
Borras	2 unidades	15.00	30.00
Bolígrafos	2 unidades	25.00	50.00
Sacapuntas	2 unidades	35.00	70.00
Acer Laptop Microsoft Windows 11 Intel core i7 10 <sup>th</sup> gen; 8 GB Ram; 512 GB SSD	1 unidad	46,000.00	46,000.00
Digital data projector	2 unidades	2,600.00	3,200.00
Cartuchos			
3. Información			
Libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos			
Papelería (impresiones)	1200 copias	5.00	6,000.00
Encuadernación	10 informes	70.00	700.00
Alimentación	(sujeto a cambios)		
Transporte (Gasolina)			10,000.00
Factura telefónica			4,650.00
Inscripción del anteproyecto			15,000.00
Inscripción de la tesis			15,000.00
Sub-total			101,220.00
Imprevistos (10%)			10,122.00
Total en pesos dominicanos:			\$111,342.00

\*Los costos fueron cubiertos por los sustentantes.

XII.5. Evaluación

Sustentantes:

  
Héctor B. Cefas López Rodríguez

  
José Gabriel Remigio Sánchez

Asesores:

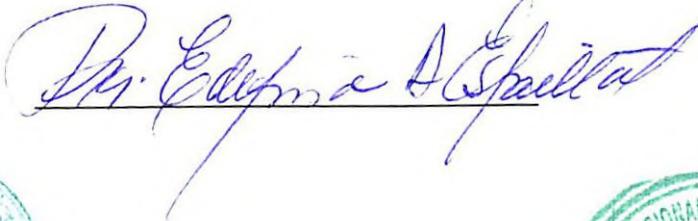
  
Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

  
Dr. Héctor Isaac Pillot  
(Clínico)

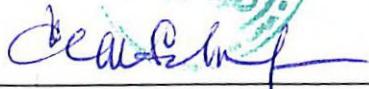
Jurado

  
\_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Autoridades:

  
Dra. Claudia María Scharf  
Directora Escuela de Medicina

  
Dr. William Duke  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: 6/9/2022

Calificación: 97-A