

**LA RELACIÓN DEL TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB CON LA  
PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LEUCOENCEFALOPATÍA  
MULTIFOCAL PROGRESIVA POR VIRUS JC EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**Presentado Por:**

**Juan Camilo Barreto Perilla  
Diego Hernán Roa Rueda  
Nicolás Riveros Neira**

**Universidad El Bosque  
Facultad De Medicina  
Pregrado En Medicina  
Bogotá  
2019**

**LA RELACIÓN DEL TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB CON LA  
PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LEUCOENCEFALOPATÍA  
MULTIFOCAL PROGRESIVA POR VIRUS JC EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**Presentado Por:**

**Juan Camilo Barreto Perilla  
Diego Hernán Roa Rueda  
Nicolás Riveros Neira**

**Directores: Catalina Valencia Mayer**

**Trabajo De Grado Para Optar Por El Título De Médico Cirujano**

**Universidad El Bosque  
Facultad De Medicina  
Pregrado En Medicina  
Bogotá  
2019**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

### **Agradecimientos:**

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar, a la profesora Catalina Valencia Mayer, nuestra tutor de tesis y profesora desde hace 3 años, quien desde un inicio nos brindó acompañamiento, guía, y quien nos apoyó desde el punto de vista académico para que concluyéramos esta investigación.

Agradecemos a la facultad de medicina de la Universidad El Bosque, nuestra alma mater, donde nos hemos formado como médicos cirujanos recibiendo apoyo de todo tipo y a la cual siempre llevaremos con orgullo en nuestros corazones.

Muy especialmente a nuestros padres, quienes desde el primer momento de nuestras vidas han sido nuestro apoyo incondicional y han contribuido en absolutamente todos los aspectos de nuestras vidas.

## Tabla de contenido

Tabla de contenido .....	5
Resumen .....	7
Abstract and Keywords .....	8
Tabla 1: Abreviaciones .....	9
Abreviaciones .....	9
Introducción .....	11
Planteamiento Del Problema.....	12
Justificación .....	14
Objetivos.....	15
General .....	15
Específicos.....	15
Marco Teórico.....	16
Esclerosis Múltiple.....	16
<b>Definición y Epidemiología .....</b>	<b>16</b>
<b>Presentación de la Esclerosis Múltiple .....</b>	<b>17</b>
<b>Factores de riesgo para el desarrollo de Esclerosis Múltiple.....</b>	<b>17</b>
<b>Patogénesis de la Esclerosis Múltiple.....</b>	<b>18</b>
<b>Clínica de la Esclerosis Multiple .....</b>	<b>19</b>
<b>Clasificación de la Esclerosis Múltiple.....</b>	<b>20</b>
<b>Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple .....</b>	<b>21</b>
<b>Tratamiento farmacológico .....</b>	<b>22</b>
<b>Virus JC.....</b>	<b>25</b>
<b>Generalidades del Virus JC.....</b>	<b>25</b>
<b>Ciclo de vida del Virus JC .....</b>	<b>25</b>
<b>Vías de transmisión y Tropismo .....</b>	<b>26</b>
<b>Epidemiología del Virus JC .....</b>	<b>26</b>
<b>Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva .....</b>	<b>26</b>
<b>Definición y epidemiología.....</b>	<b>26</b>
<b>Patogénesis de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva .....</b>	<b>27</b>
<b>Presentación clínica de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.....</b>	<b>27</b>
<b>Diagnóstico de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.....</b>	<b>28</b>
Materiales y Métodos .....	29
<b>Proceso de búsqueda, selección y exclusiva de artículos revisado.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 2: Diagrama de flujo representativo del proceso de selección y exclusión de artículos de los revisados.....</b>	<b>31</b>

<b>Evaluación de la calidad de la literatura científica .....</b>	<b>34</b>
Resultados .....	35
<b>La prevalencia de infección por JC virus en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Natalizumab .....</b>	<b>35</b>
<b>La incidencia de LMP en pacientes tratados con Natalizumab .....</b>	<b>36</b>
<b>Método de clasificación del riesgo para el desarrollo de LMP: .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla 7: Riesgo según JCV Index .....</b>	<b>38</b>
Factores de riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva asociada al uso de Natalizumab .....	39
<b>Tabla 8: Factores de riesgo para LMP asociada al uso de Natalizumab .....</b>	<b>39</b>
<b>Selección de pacientes candidatos para el manejo con Natalizumab según el riesgo de LMP: .....</b>	<b>41</b>
Discusión .....	43
Conclusiones .....	46
Recomendaciones .....	47
Glosario .....	48
Bibliografía .....	49

## Resumen

**Introducción:** Uno de los ejes de manejo para la Esclerosis Múltiple Recurrente es Natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado. Actualmente existe controversia sobre la relación entre este tratamiento y el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva asociada a la reactivación del virus John Cunningham, que tuvo una prevalencia mundial del 57% en pacientes con Esclerosis Múltiple entre 2011 y 2017.

**Objetivos:** Esta investigación busca identificar la relación entre el tratamiento con Natalizumab y la prevalencia e incidencia de LMP asociada al JCV en pacientes con EM a nivel mundial.

**Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura incluyendo algunos elementos de revisión sistemática. Para esto, se identificaron términos MESH con los cuales se formaron algoritmos de búsqueda los cuales fueron utilizados en las bases de datos Pubmed, Embase y Science Direct. Los artículos fueron seleccionados de acuerdo a parámetros de búsqueda específicos, así como criterios de inclusión y exclusión relevantes para el estudio. La revisión final se filtró de acuerdo al título, abstract y texto pertinente. Haciendo uso de los cuestionarios SIGN se evaluó la calidad y se seleccionó los artículos incluidos en el estudio.

**Resultados:** Después de la selección inicial, se incluyeron 9 artículos, los cuales identificaron tres factores de riesgo para el desarrollo de LMP asociada al tratamiento con natalizumab: 1) la presencia de anticuerpos anti-JCV en suero, 2) el uso previo de inmunosupresores 3) más de dos años de tratamiento. Asimismo, se estableció que la incidencia de LMP asociada al manejo con natalizumab, asciende hasta 4.2 casos por cada 1000 pacientes tratados.

**Conclusión:** La relación entre el manejo de EM con Natalizumab y la LMP existe, sin embargo, la limitada información no permite establecerla directamente.

**Palabras clave:** Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Esclerosis Múltiple, Natalizumab, Virus JC, Seroconversión, Incidencia.

## **Abstract and Keywords**

**Introduction:** One of the main pillars of treatment for Recurrent Multiple Sclerosis is Natalizumab, a monoclonal humanized antibody (4). There is currently controversy about the relationship between treatment with Natalizumab and the risk of PML associated with the reactivation of JCV, which has a worldwide prevalence of 57% in patients with MS between 2011 and 2017.

**Objectives:** This research seeks to identify the relationship between treatment with Natalizumab and the worldwide prevalence and incidence of PML associated with JCV in patients with MS.

**Methodology:** A literature review was carried out including some elements of a systematic review. For this, specific MESH terms were identified and subsequently used to build up the algorithms used to search in Pubmed, Embase and Science Direct databases. The articles were selected according to specific search parameters, as well as the inclusion and exclusion criteria relevant for the study. The final review was filtered according to the title, abstract and pertinent text. Making use of questionnaires like SIGN, the quality was evaluated and the articles included in the study were selected.

**Results:** After the initial selection, 9 articles were included, which identified three risk factors for the development of LMP associated with treatment with natalizumab: 1) the presence of anti-JCV antibodies in serum, 2) the previous use of immunosuppressants and 3) treatment of more than two years. It was possible to establish that the incidence of PML associated with management with natalizumab increases to 4.2 cases per 1000 patients treated.

**Conclusion:** The relationship between the management of MS with Natalizumab and the LMP exists, however, limited information does not allow to establish a direct relationship.

**Key words:** Multiple Sclerosis, JC virus, Natalizumab, Central Nervous System, Polyomavirus, Myelin Sheath, Incidence, Risk, Seroconversion, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.



Tabla 1: Abreviaciones

<b>Abreviaciones</b>	
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - Una herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
DNA	Deoxyribonucleic Acid - Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay - ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
EM	Esclerosis Múltiple
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
HLA	Human leukocyte antigen - Antígenos leucocitarios humanos
IV	Intravenoso
JC	John Cunningham
JCV	John Cunningham Virus
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LMP - PML	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
MS	Multiple Sclerosis
MeSH	Medical Subject Headings - Encabezamientos de temas médicos
NEJM	New England Journal of Medicine
PCR	Polymerase Chain Reaction - Reacción de Cadena Polimerasa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
STATS	Signal Transducer and Activator of Transcription - Transductor de señal y activador de transcripción

VCAM	Vascular cell adhesion protein - Proteína de adhesión celular vascular
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humano
VLP	Virus Like Peptide - Péptido similar a virus

## Introducción

El virus JC o John Cunningham, es un virus ubicuo de DNA circular de doble cadena sin envoltura que pertenece al subgrupo poliomavirus de la familia Papoviridae.(1,2) La infección primaria ocurre de manera fecal oral, por lo general en la infancia, presentando una seroconversión entre los 10-15 años, la cual puede ser asintomática o puede estar asociada a leve sintomatología respiratoria de vías altas.(1) En la etapa adulta el 80% de las personas ya han sido infectadas por el virus y permanecen asintomáticas.(1)

Sin embargo, cuando la inmunidad se ve comprometida, bien sea secundario a el uso de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, o a condiciones médicas como la infección por VIH, ocurre una reactivación viral que da origen a una enfermedad llamada la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).(3) Esta enfermedad se caracteriza por lesiones progresivas en la sustancia blanca, que producen a su vez una pérdida de la mielina causando sus 4 signos y síntomas principales: déficit cognitivo, alteraciones de la marcha, hemiparesias, afasias y alteraciones en el habla.(3)

La LMP suele ser prevalente en condiciones médicas como la Esclerosis Múltiple, donde como parte del abordaje terapéutico se suministran inmunomoduladores como el Natalizumab. De acuerdo a lo anterior, el presente trabajo desea establecer si existe algún tipo de relación de Natalizumab y la incidencia de LMP en pacientes con Esclerosis Múltiple a nivel mundial.

## Planteamiento Del Problema

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante de carácter autoinmune que se presenta principalmente al norte de Europa y Norteamérica, con una prevalencia de 0.1-0.2% y una incidencia de 5-6 por cada 100000 habitantes al año.(6) En la actualidad la sobrevivencia de los pacientes con Esclerosis Múltiple a las crisis agudas ha aumentado gracias a las terapias modificadoras de la enfermedad, aunque la expectativa de vida en estos pacientes se ha reducido, siendo las infecciones la principal causa de la muerte prematura.(7) Diferentes estudios han demostrado que enfermedades cardiovasculares, infecciosas y metabólicas son algunas de las comorbilidades más importantes a la hora de manejar un paciente con Esclerosis Múltiple.(7,8)

Aunque el tratamiento con Natalizumab es uno de los ejes principales para el manejo y la modificación del curso de la enfermedad en estos pacientes con Esclerosis Múltiple remitente(4), en algunos estudios se ha encontrado que puede aumentar el riesgo de enfermedades como la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), enfermedad desmielinizante asociada a la reactivación del virus JC o el virus John Cunningham y que tuvo una prevalencia del 57% en pacientes con Esclerosis Múltiple entre 2011 y 2017 a nivel mundial.(9)

Con relación a lo anterior, actualmente se encuentra en debate la asociación de Natalizumab con la incidencia de LMP asociada a la infección con JC virus ya que algunos autores reportan no haber encontrado una relación directa con el tratamiento con Natalizumab mientras que otros autores reportan tasas de seroconversión en pacientes con Esclerosis Múltiple de hasta un 8%.(9)

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo responde a la siguiente pregunta ¿Cuál es la relación entre el tratamiento con Natalizumab y la aparición de LMP asociada al virus JC en pacientes con Esclerosis Múltiple a nivel mundial?

### **Justificación**

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a casi 2.5 millones de personas en el mundo.(10) Su manejo se centra en el uso de medicamentos que actúan como inmunomoduladores, especialmente el Natalizumab.(4,5)

A causa de esto, se encuentran expuestos a la reactivación de virus como el, virus JC o John Cunningham que pertenece al subgrupo poliomavirus de la familia Papoviridae, ya que se estima que en la etapa adulta el 80% de las personas ya han sido infectadas por el virus y permanecen asintomáticas hasta que el sistema inmune se ve comprometido, bien sea por inmunosupresores, inmunomoduladores o patologías como el VIH, desarrollando así la LMP, una enfermedad desmielinizante que puede llegar a ser mortal.(1-3)

Por lo anterior, se espera que este estudio permita identificar el impacto que tiene el manejo con Natalizumab en la prevalencia e incidencia de Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC en pacientes con Esclerosis Múltiple. Lo anterior con el fin de brindar un panorama más claro a los profesionales de la salud y pacientes, previo a la selección del abordaje terapéutico más pertinente, de acuerdo a las individualidades de cada paciente.

## Objetivos

### *General*

Identificar la relación entre el tratamiento con Natalizumab y la prevalencia e incidencia de LMP asociada al virus JC en pacientes con Esclerosis Múltiple a nivel mundial.

### *Específicos*

Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva por infección con virus JC en pacientes tratados con natalizumab

Describir un método de clasificación del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva por infección con virus JC en pacientes tratados con natalizumab.

## Marco Teórico

### *Esclerosis Múltiple*

#### **Definición y Epidemiología**

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, crónica e inflamatoria que afecta los nervios periféricos, causada por una respuesta inmune frente a los oligodendrocitos del sistema nervioso.(6) Tiene una distribución epidemiológica con variaciones importantes por sexo, siendo tres veces más frecuente en mujeres.(6) De igual modo, su prevalencia es mayor en personas entre los 15 y los 45 años de edad, siendo más tardía en hombres.(6) La Tabla 2 resume las generalidades la enfermedad:

*Tabla 2: Características generales de EM*

Generalidades
Enfermedad desmielinizante, crónica e inflamatoria
Afecta nervios periféricos
Mayor frecuencia en mujeres que en hombres (3:1)
Mayor prevalencia entre 15 - 45 años de edad
Presentación tardía en hombres
<i>Fuente: Creación propia con base en DS Goodin. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handb Clin Neurol 2014.</i>

Se ha descrito que la prevalencia de Esclerosis Múltiple incrementa a medida que se alejan de la línea del Ecuador y lo hace de manera longitudinal.(11) En Colombia no existe actualmente un registro actualizado de pacientes con Esclerosis Múltiple, pero se considera que es un país de bajo riesgo dado a que su prevalencia es menor a 5 casos por cada 100000 habitantes, en comparación con países como Argentina que tiene una prevalencia entre 13.4 al 21.5 casos por cada 100000 habitantes, o países como Brasil en el cual su prevalencia va incrementando a medida que se van alejando del Ecuador.(11) Esto debido a que en ciudades



como Recife, que están más cerca al ecuador la prevalencia es de 1.36 por cada 100000 habitantes mientras que en ciudades como Sao Paulo, que es más alejada del Ecuador, la prevalencia es de 15 casos por cada 100000 habitantes.(11)

### **Presentación de la Esclerosis Múltiple**

La edad media de inicio de esta enfermedad varía de los 28 a 31 años en varios estudios, aunque la expresión clínica se presenta entre los 15 a 45 años, y raramente ocurre en los primeros años de vida o tan tarde como en la séptima década de la vida.(6)

La noción de que pacientes con otros trastornos autoinmunes tienen más probabilidades de padecer de esta enfermedad está apoyada por diferentes estudios, como el estudio realizado en el 2006 por el Department of Epidemiology Research en Copenhagen Dinamarca el cual demostró la que pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 tenían mayor riesgo de presentar Esclerosis Múltiple.(12) Asimismo otro estudio de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania demostró que la incidencia de Esclerosis Múltiple, Desmielinización y Neuritis Óptica fue mayor en pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa en comparación con pacientes sin Enfermedad Inflamatoria intestinal.(13)

### **Factores de riesgo para el desarrollo de Esclerosis Múltiple**

Se han identificado múltiples factores de riesgo para esclerosis múltiple dentro de los cuales, la deficiencia de vitamina D y la exposición al virus de Epstein Barr después de la infancia, son los mejor establecidos, ya que, por una parte, la vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, además está asociado a patologías inflamatorias autoinmunes como la enfermedad intestinal inflamatoria y a mutaciones como las ocurridas en genes que codifican para HLA DQ1-2.(6,10,13) Estos y otros factores de riesgo se encuentran expuestos en la Tabla3:

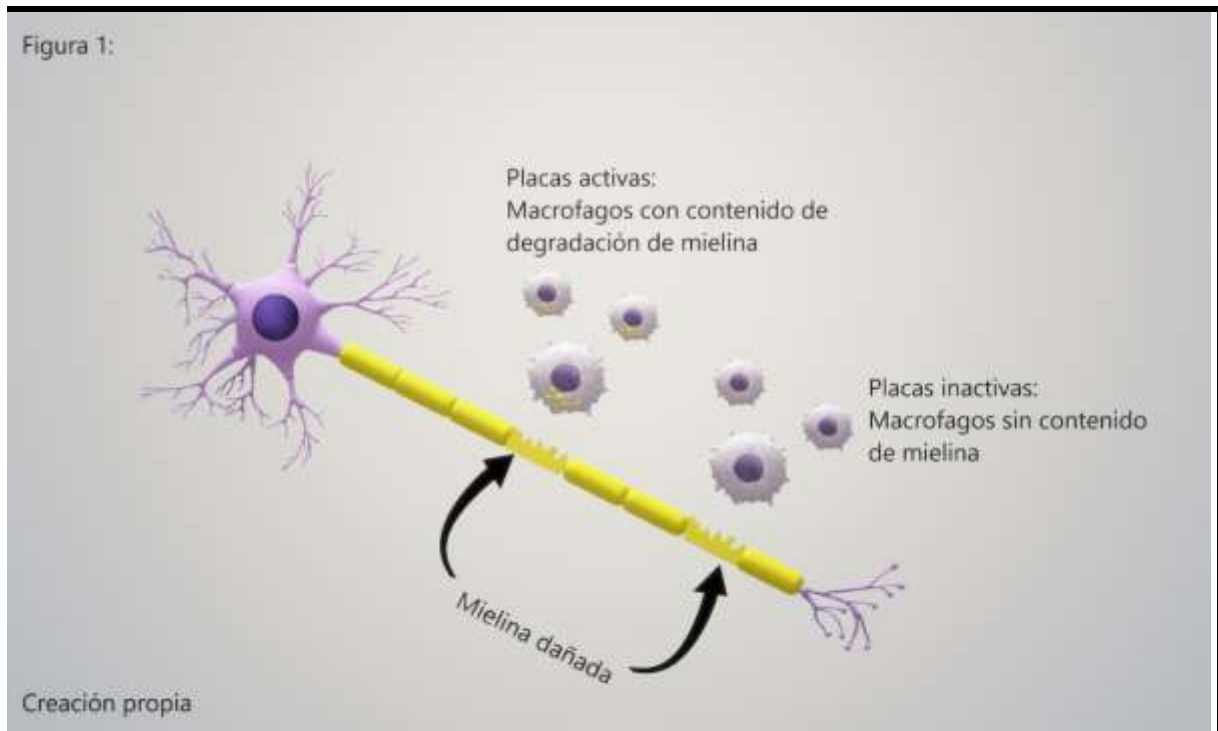
Tabla 3: Factores de riesgo asociados al desarrollo de la Esclerosis Múltiple

Deficiencia de vitamina D
Baja exposición solar
Infecciones virales (virus de Epstein Barr)
Mujeres
Tabaquismo
Historia familiar / genética (HLA)
<i>Fuente: Creación propia tomado como base: Dominguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta N, Olan triano R. Esclerosis múltiple revisión de la literatura medica&amp; Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012;Vol. 55, N.o 5. Septiembre-Octubre 2012(Vol. 55). y Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Brain and Behavior 2015 Sep;5(9):e0036.</i>

### **Patogénesis de la Esclerosis Múltiple**

La Esclerosis Múltiple está caracterizada por la presencia de placas o lesiones focales desmielinizadas diseminadas dentro del sistema nervioso central, con una predilección por los nervios ópticos, la médula espinal subpial, el tallo encefálico, el cerebelo, las regiones yuxtacorticales y de sustancia blanca periventricular.(14) Las placas se pueden clasificar en activas o inactivas dependiendo de si hay o no presencia de macrófagos conteniendo productos de degradación de mielina, ilustrado en la figura 1.(15) Además de esto se encuentran grados variables de gliosis, inflamación y una preservación relativa de los axones. Su cuadro clínico suele presentarse con episodios agudos neurológicos, acompañados por los dos fenómenos clínicos básicos que son: 1) las recaídas, consideradas como la expresión clínica de las placas en el SNC y 2) la progresión, que puede llevar incluso hasta la muerte.(15)

Figura 1: Patogénesis



Fuente: Creación tomando como base:

Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneapolis Minn) 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.

Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. Ann Neurol 2015 Nov;78(5):710-721.

### Clínica de la Esclerosis Múltiple

Aunque no existen hallazgos clínicos propios o exclusivos de esta enfermedad, sí se presentan algunos signos y síntomas que son sugestivos como la neuritis óptica, el signo de Lhermitte (sensación de descargas eléctricas en la espalda y/o extremidades al realizar una flexión del cuello), la oftalmoplejía internuclear, fatiga y sensibilidad al calor o el fenómeno de Uhthoff.(16) Otros signos y síntomas con los que puede debutar esta patología incluyen síntomas sensoriales en las extremidades o la cara, diplopía, ataxia de las extremidades, vértigo, síntomas vesicales, debilidad motora aguda o subaguda, entre otros.(17) Este cuadro se puede presentar de forma monosintomática o polisintomática y la presencia de estos signos y síntomas depende del tipo de Esclerosis Múltiple.(17)

Cabe recalcar que al inicio la enfermedad, se presenta como múltiples episodios caracterizados por deterioro neurológico a nivel motor, sensitivo y sensorial, los cuales, al principio hacen remisión completa, pero a medida que se repiten los episodios, estos van dejando secuelas como pérdida de la fuerza, pérdida de la agudeza visual y dificultad para el manejo del lenguaje.(17)

El primer episodio suele ser llamado Síndrome Clínicamente Aislado, el cual cursa con Neuritis óptica, mielitis incompleta o Síndrome de tallo cerebral. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes presentan secuelas después del primer episodio, y hasta un 40% presentan secuelas después de pocos o ninguna recaída previa.(17,18)

### **Clasificación de la Esclerosis Múltiple**

Dentro de los tipos de Esclerosis Múltiple se debe diferenciar, ver Tabla 4, entre el Síndrome clínicamente aislado, Síndrome radiológicamente aislado, Esclerosis Múltiple recurrente - remitente, Esclerosis Múltiple progresiva primaria y Esclerosis Múltiple progresiva secundaria.(19)

El Síndrome clínicamente aislado es el primer episodio clínico que muestra las características de la desmielinización inflamatoria que sugiere esta patología.(19) El Síndrome radiológicamente aislado es aquel que se diagnostica con hallazgos imagenológicos incidentales; sugieren desmielinización inflamatoria en ausencia de signos o síntomas clínicos.(19) La Esclerosis Múltiple recurrente - remitente se caracteriza por episodios claramente definidos con recuperación total o con secuelas y déficit residual después de la recuperación.(19)

La Esclerosis Múltiple progresiva primaria se caracteriza por la sumación progresiva de la discapacidad a lo largo de un periodo de tiempo con mesetas ocasionales, alivios leves de corta duración o recaídas agudas clásicas.(19) Por último, la Esclerosis Múltiple progresiva

secundaria, se caracteriza por un curso inicial consistente con el de EMRR seguido de un deterioro gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores o mesetas.(19)

*Tabla 4: Clasificación de la Esclerosis Múltiple*

Clasificación	
Tipo	Características
Síndrome clínicamente aislado	Primer episodio clínico características de la desmielinización inflamatoria
Síndrome radiológicamente aislado	Hallazgos imagenológicos incidentales que sugieren desmielinización inflamatoria Ausencia de signos o síntomas
Esclerosis Múltiple recurrente - remitente	Episodios claramente definidos con recuperación total o con secuelas Déficit residual posterior a la recuperación
Esclerosis Múltiple progresiva primaria	Sumación progresiva de la discapacidad a lo largo de un periodo de tiempo Mesetas ocasionales Alivios leves de corta duración o recaídas agudas clásicas
Esclerosis Múltiple progresiva secundaria	Curso inicial consistente con el de EMRR seguido de un deterioro gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores o mesetas
<p><i>Fuente: Creación propia tomado como base Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014 Jul 15,;83(3):278-286.</i></p>	

### **Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple**

El diagnóstico de la esclerosis múltiple se basa en un componente clínico el cual depende de varios eventos neurológicos centrales separados por tiempo y espacio, la neuroimagen como la resonancia magnética, que tiene una especificidad del 95%, en la cual se puede evidenciar pérdida de la sustancia blanca y lesiones a nivel del cuerpo calloso, y otros paraclínicos asociados como las bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, aumento de las proteínas

y la IgG en el líquido cerebroespinal, y los potenciales evocados en el tallo cerebral que decrecen en la conducción tanto aferente como eferente.(4,14,17)

El diagnóstico definitivo se hace mediante los criterios de McDonald propuestos en 2001 y actualizados en 2011, los cuales son: >1 episodio o evidencia clínica objetiva de >1 lesión o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con historia previa de un episodio de deterioro neurológico. Estos criterios se combinan con la clasificación de la Esclerosis múltiple y forman criterios de diagnóstico para cada uno de los subtipos.(18,19)

En el caso de la Esclerosis Múltiple progresiva primaria, esta incluye 1 año de progresión de la enfermedad más: A) Evidencia de diseminación cerebral, B) Diseminación en la médula espinal (mayor o igual a 2 lesiones T2 en la médula) C) Líquido cefalorraquídeo positivo para bandas oligoclonales y/o elevación del índice de IgG.(18,19)

### **Tratamiento farmacológico**

#### *Primera Línea de tratamiento*

#### ***Natalizumab***

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra  $\alpha 4$  -integrina producido en células de mieloma murino que inhibe la adhesión de los leucocitos y su migración al tejido inflamado.(5)

#### **Mecanismo de acción del Natalizumab**

La inhibición selectiva de las moléculas de adhesión que reconoce específicamente a la subunidad  $\alpha 4$  de la integrina  $\alpha 4\beta 1$ , bloqueando así la unión entre el VCAM-1 y la integrina  $\alpha 4\beta 1$  expresada en la superficie de los linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, de tal manera impidiendo su adhesión al endotelio, la migración, así como el reclutamiento de células hacia el parénquima y por lo tanto la subsiguiente actividad inflamatoria en el SNC. La eficacia de este medicamento puede depender de la reducción de poblaciones específicas de células inflamatorias en tejidos definidos.(4,5)

### **Ventajas del Natalizumab**

Entre sus ventajas están la disminución de las exacerbaciones, ya que mejora significativamente todos los grados de la enfermedad, además hace que el tratamiento por goteo sea más fácil de tolerar y cómodo para el paciente.(4,5)

### **Efectos adversos del Natalizumab**

Sin embargo, también el tratamiento con este medicamento tiene la posibilidad de desencadenar reacciones adversas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva o infección por virus JC, también se ha sugerido que podría ejercer efectos inmunomoduladores al inhibir la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 1$  y las moléculas de la matriz extracelular como fibronectina y osteopontina, o al reducir el número de células dendríticas y la expresión del CMH clase II en los espacios perivasculares del SNC.(4,5)

### ***Interferón Beta***

#### **Mecanismo de acción del Interferón Beta**

El Interferón Beta en primer lugar se une a su receptor IFNAR1 el cual activa el factor JAK1 y la tirosina kinasa TyK2 lo cual inicia una cascada de fosforilación que activa las proteínas STATS que llegan al núcleo y se unen a elementos de respuesta en el ADN, los cuales inician o bloquean la expresión de diferentes genes, lo cual finalmente regula la respuesta celular y modula la progresión de la enfermedad.(20,21)

#### **Indicaciones del Interferón Beta**

El uso de Interferón está indicado para el síndrome de desmielinización aislado, el cual es una manifestación más leve de la Esclerosis Múltiple en dosis de 600 mg cada 4 semanas, y en el manejo de episodios de reactivación de la enfermedad y Esclerosis Múltiple Recurrente, que se definen como más de 2 reactivaciones en dos años.(18,21,22)

### **Efectos Secundarios del Interferón Beta**

El principal efecto secundario del uso de interferón es la inmunogenicidad, la cual consiste en la formación de anticuerpos que reaccionan contra el medicamento, esto en primer lugar, conlleva el desarrollo de resistencia al tratamiento, afectando la efectividad del medicamento y llevándolo al fracaso, y en segundo lugar, generando respuestas de hipersensibilidad al medicamento.(21,22)

### *Segunda Línea de tratamiento*

#### **Fingolimod**

Es un modulador del receptor de fosfato de esfingosina indicado como monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple recurrente y en pacientes que presentan reactividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos una terapia modificadora previa.(22,23) Su mecanismo de acción consiste en unirse al receptor S1P1 de los linfocitos haciendo que el receptor se degrade, es decir, actúa como un antagonista de este receptor, haciendo una retención selectiva de los linfocitos de los ganglios linfáticos de órganos secundarios.(22-24)

Este medicamento bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos reduciendo el número de linfocitos causando una redistribución de estos y no una disminución, dicha redistribución evita que estas células lleguen al SNC donde causan la inflamación y lesión del tejido nervioso. Se administra vía oral y tiene una absorción lenta que tarda entre 12 - 16 horas, su biodisponibilidad es de 93%, alcanza concentraciones sanguíneas en 1 a 2 meses con la administración diaria.(22,23)

Entre sus reacciones adversas se han observado toxicidad pulmonar causando hipertrofia del músculo e hiperdistensión de los alvéolos, es un medicamento teratogénico cuando se administra en dosis de 0.1 mg/kg, causando malformaciones viscerales principalmente cardíacas.(23,24)



## **Mitoxantrone**

Es una antracenodiona sintética con características antineoplásicas que, mediante su efecto supresor de la proliferación de Linfocitos T, B y Macrófagos, modula la expresión de la enfermedad. Está indicado en pacientes con Esclerosis Múltiple progresiva secundaria y Esclerosis Múltiple recurrente - remitente, en dosis según el peso, que se dan IV cada 3 meses. Su uso es limitado debido a sus efectos cardiotóxicos y a la producción de cardiomiopatía dilatada en pacientes con Leucemia en tratamiento.(18)

## ***Virus JC***

### **Generalidades del Virus JC**

El virus JC o John Cunningham, es un virus ubicuo de ADN circular de doble cadena sin envoltura que pertenece al subgrupo poliomavirus de la familia Papoviridae.(1,2) Su genoma está compuesto por 5000 pares de bases de las cuales un 90% son regiones codificantes y un 10% son regiones reguladoras, codificadas en contra de las manecillas del reloj y a favor de las manecillas del reloj.(2)

Se identifican tres regiones importantes: la región temprana, la no codificante y la región tardía. La región temprana cobra importancia ya que cumple con la función de infección y la codificación de él "Small Tumor Antigen" o T antigen; la región tardía cumple la función de codificar para las proteínas de la cápside VP1, VP2, VP3 y Agnoproteína.(1)

### **Ciclo de vida del Virus JC**

El ciclo de vida inicia cuando se une a receptores asociados al ácido siálico alfa, entrando a la célula mediante endocitosis, una vez dentro, viaja a través del retículo endoplasmático hacia el núcleo, donde la proteína VP1 le permite la entrada al núcleo donde inicia el ensamble viral. Finalmente, el producto final es liberado por lisis celular.(1)

### **Vías de transmisión y Tropismo**

Son varias las vías de transmisión de este virus, pero la principal vía es la fecal oral, la transfusión de sangre, el trasplante de órganos, vía transplacentaria, vía seminal y la respiratoria.(1) Después de la infección primaria, el virus entra en una fase latente donde no se replica ni produce enfermedad.(1)

Su tropismo es principalmente el SNC, más específicamente las células de la glía, donde se han encontrado prototipos de virus diferentes al arquetipo debido a modificaciones como deleciones, inserciones, reorganizaciones y repeticiones en tándem en las regiones reguladoras.(1,2)

### **Epidemiología del Virus JC**

La infección primaria ocurre en la infancia, presentando una seroconversión entre los 10-15 años, la cual puede ser asintomática o puede estar asociada a leve sintomatología respiratoria de vías altas.(1)

En la etapa adulta el 80% de las personas ya han sido infectadas por el virus y permanecen asintomáticos hasta que ocurre una reactivación de la replicación celular debido a un estado de inmunosupresión. Su reactivación se asocia en un 80% a pacientes con SIDA, 13% con malignidad hematológica, 5% en trasplante de órgano sólido y médula ósea, y, un 2% en enfermedades inflamatorias crónicas.(1)

### ***Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva***

#### **Definición y epidemiología**

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad infecciosa de origen viral causada por la reactivación del virus JC en pacientes cuya inmunidad se ve

comprometida, bien sea secundario al uso de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, o a condiciones médicas como la infección por VIH.(3)

Su incidencia es variable según la patología a la que se asocie. Esto se evidenció en un estudio publicado en octubre de 2010 realizado por la Academia Americana de Neurología donde se incluyeron 138469 pacientes, entre los cuales se encontraban pacientes con enfermedades autoinmunes, tumores de origen linfático, leucemia o antecedente de trasplante de médula ósea o de cualquier otro órgano, y, que no tuvieran previa infección por VIH., el cual reflejó una incidencia de 2.4 casos por año por cada 100000 pacientes con LES, 10.4 casos por cada 100000 pacientes con algún tipo de vasculitis y 35.4 casos por cada 100000 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea.(25)

### **Patogénesis de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

Se han descrito 5 pasos para el desarrollo de LMP: 1) Infección por JC virus, 2) Compromiso del sistema inmune y reactivación del Virus 3) Transformación del virus a su forma neurotrópica 4) Entrada del virus al SNC e infección de los oligodendrocitos 5) Falla de la respuesta inmune y replicación descontrolada del virus en el SNC.(3)

### **Presentación clínica de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

Los signos y síntomas más frecuentes se encuentran en la siguiente Tabla 5:

*Tabla 5: Signos y síntomas de la LPM*

Signos y síntomas
Déficit cognitivo
Estado mental alterado

Hemiparesia
Monoparesia
Ataxia de extremidades
Marcha atáxica
Hemianopsia
Diplopía
Afasia y alteraciones en el habla
Convulsiones
<i>*Puede variar según la patología asociada, por ejemplo, en infecciones por VIH, se asocia en un 50% con debilidad en algún miembro. *Fuente: Creación propia con base en Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurologic Clinics 2018;36(4):739-750</i>

### **Diagnóstico de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva**

El diagnóstico, aunque se puede sospechar mediante la clínica y los antecedentes del paciente, se puede realizar mediante los siguientes métodos expuestos en la Tabla 6:

*Tabla 6: Proceso de Diagnóstico de la LPM*

<b>Método</b>	<b>Hallazgos</b>
RMN (Resonancia Magnética Nuclear)	Ventajas: Es el método más sensible, puede identificar las lesiones antes de que aparezca la clínica.
	Desventajas: No es específico para LMP
	Se evidencian áreas asimétricas de desmielinización de carácter difuso
	Hipointensas en secuencia T1 e Hiperintensas en secuencia T2

	Localización: Región Fronto-Parietal, Ganglios Basales, Tallo cerebral y Cerebelo.
Líquido Cefalorraquídeo (LCR)	Ventajas: No es costosa, es específica para LMP
	Se evidencia disminución de las células blancas por debajo de 20, en un 30% de los pacientes.
	La PCR para ADN de virus JC - Con una sensibilidad del 95%
Biopsia	Es el Gold standard cuando no hay disponibilidad de RMN o de LCR
	Astrocitos con silueta bizarra anormal, Oligodendrocitos con núcleo aumentado de tamaño, desmielinización.
<p>*Triada Histopatológica: Astrocitos bizarros, Desmielinización, Oligodendrocitos con núcleo aumentado de tamaño.</p> <p>*Fuente: Creación propia con base en: Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurologic Clinics 2018;36(4):739-750.</p>	

## Materiales y Métodos

**Tipo de estudio:** Revisión Narrativa con elementos de revisión sistemática.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la relación entre el tratamiento con Natalizumab y la prevalencia e incidencia de LMP asociada al virus JC en pacientes con Esclerosis Múltiple a nivel mundial?

### **Términos MESH**

Multiple Sclerosis, JC virus, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, Natalizumab, Central Nervous System, Polyomavirus, Myelin Sheath, Autoimmune Diseases of the Nervous System, Neurology, Incidence, Risk, Seroconversion

### **Parámetros de Búsqueda**

Idioma: Inglés

Fecha de Publicación: Últimos 10 años (2009-2019)

Especie: Humanos

Tipos de artículos: Reporte de casos, estudios retrospectivos longitudinales, ensayos clínicos, revisiones narrativas y sistemáticas.

### ***Algoritmos de Búsqueda***

1. (Progressive multifocal leukoencephalopathy) AND (jc virus) AND (Multiple Sclerosis) AND (Natalizumab)
2. (Progressive multifocal leukoencephalopathy) AND (JC Virus) AND (Multiple Sclerosis) AND (Neurology)
3. (JC Virus) AND (Natalizumab) AND (Seroconversion)
4. (JC Virus) AND (Multiple Sclerosis) AND (Natalizumab) AND (Risk) AND (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)
5. (Incidence) AND (Natalizumab) AND (Progressive multifocal leukoencephalopathy).

### ***Criterios de inclusión y exclusión:***

A continuación, se presentan en la Tabla 6 los criterios de inclusión y exclusión identificados para la selección de los artículos utilizados

*Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión para la revisión de artículos y estudios*

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Pacientes en tratamiento con Natalizumab	Guías de práctica clínica
Pacientes con LMP asociada a infección por JC virus	Pacientes con LMP por una causa diferente a la infección con JC virus
Pacientes en manejo con otras líneas de tratamiento para la Esclerosis Múltiple	Pacientes tratados con Natalizumab con virus del VIH como comorbilidad
	Estudios económicos sobre el uso de Natalizumab

\*Fuente: Tabla de creación propia

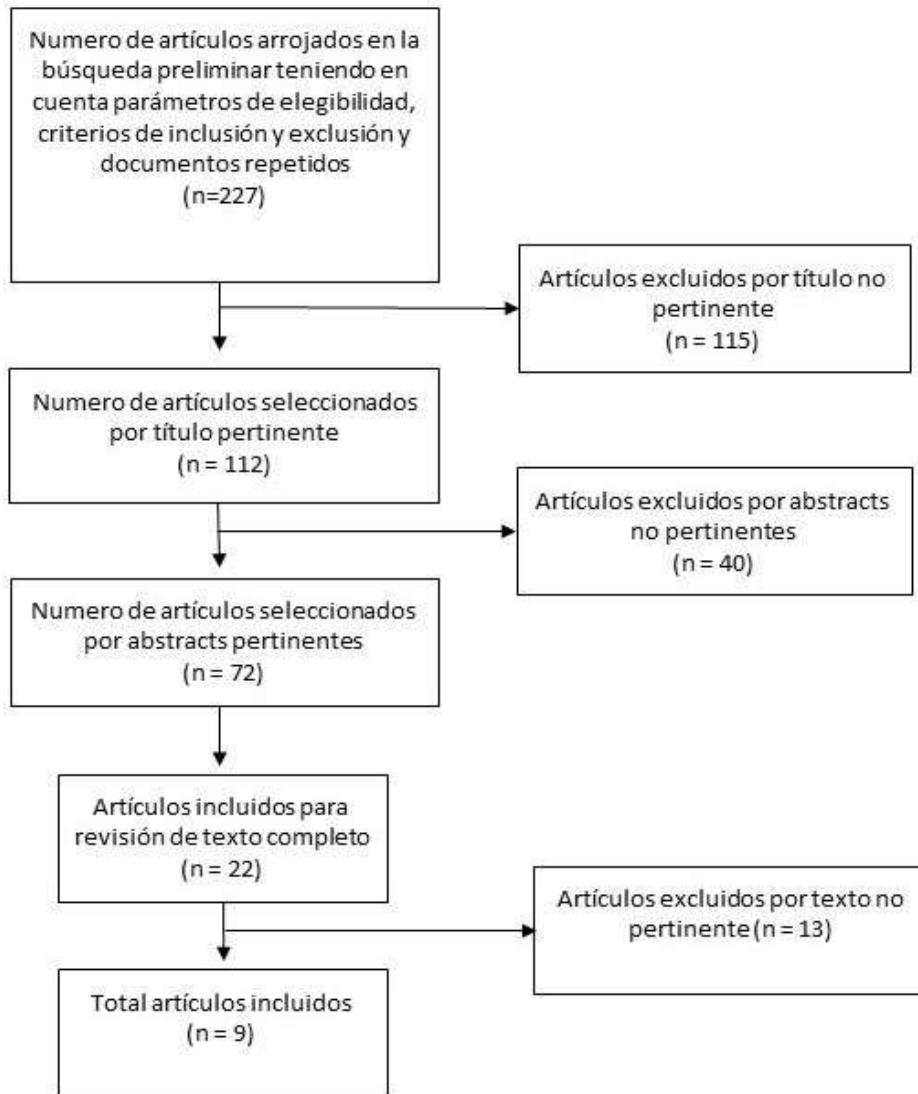
### ***Bases de Datos:***

Para la búsqueda y selección de literatura pertinente, que diera respuesta a la pregunta de investigación planteada, se accedió a las bases de datos Pubmed, Science Direct y Embase, dado que las tres recogen unos de los más grandes repositorios de literatura y evidencia científica en el área de la salud y la medicina. De manera específica cuentan con un alto repositorio de evidencia en relación a tratamientos farmacológicos y enfermedad y, la evidencia científica cuenta con revisión por pares.

### ***Proceso de búsqueda, selección y exclusiva de artículos revisado***

La búsqueda preliminar, en la cual se tuvieron en cuenta parámetros de elegibilidad, criterios de inclusión y exclusión arrojó un número de 227 artículos, de los cuales 115 fueron excluidos por título no pertinente y se encontraron 112 artículos por título pertinente, de los cuales un total de 40 fueron excluidos por abstracts no pertinentes y mientras que 72 de estos contaban con abstracts pertinentes. Se contaron con un total de 22 artículos para revisión de texto completo, de los cuales se excluyeron 13 por texto no pertinente. Finalmente, como se ve en la Figura 2, se seleccionaron un total de 9 artículos para ser incluidos en los resultados

***Figura 2: Diagrama de flujo representativo del proceso de selección y exclusión de artículos de los revisados.***



### ***Descripción de artículos obtenidos***

#### ***PUBMED:***

- **Algoritmo número 1:** 108 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios escogidos: 3 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 1, 9, 20
- **Algoritmo número 3:** 22 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios escogidos: 2 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 2, 14



- **Algoritmo número 4:** 57 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios escogidos: 2 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 5, 22

*Science Direct:*

- **Algoritmo número 2:** 15 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios escogidos: 1 estudio en inglés escogido. Orden en que aparece en la búsqueda 3
- **Algoritmo número 3:** 52 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios repetidos: 2 estudios en inglés. Estudios escogidos 0. Orden en que aparecen en la búsqueda 4, 13
- **Algoritmo número 5:** 40 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios repetidos: 3 estudios en inglés. Estudios escogidos: 0. Orden en que aparecen en la búsqueda 1, 3, 6

*EMBASE*

- **Algoritmo número 4:** 79 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios repetidos: 2 estudios en inglés. Estudios escogidos 0 Orden en que aparecen en la búsqueda 17, 38
- **Algoritmo número 5:** 27 estudios arrojados en búsqueda preliminar. Número de estudios escogidos: 1 estudios en inglés escogidos. Orden en que aparecen en la búsqueda 12

### ***Evaluación de la calidad de la literatura científica***

Al realizar la búsqueda de los artículos en PubMed, Embase y Science Direct, se inició la selección de los artículos teniendo en cuenta los objetivos del trabajo, los criterios de inclusión y exclusión, además de otras variables como la eliminación por duplicado, por título, por abstract y contenido no pertinente. Así mismo se evaluó la calidad de los mismos utilizando el cuestionario SIGN, (ver anexo 2), una plantilla de lectura, basada en la herramienta AMSTAR para la selección de estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, meta análisis, y, reporte de casos. Estos instrumentos incluyen una serie de preguntas que revisan desde el nombre del artículo y los métodos de selección de cohortes, hasta el reconocimiento de sesgos. Estos formatos ayudan a calificar la validez interna de cada estudio de forma individual.

## Resultados

Durante esta revisión, se seleccionaron 9 artículos, (ver Figura 2), teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se aplicaron los formatos SIGN para los estudios de tipo cohorte, meta-análisis y revisiones sistemáticas (7 en total), se evaluaron individualmente, clasificando 5 estudios como de alta calidad ya que cumplieron con la mayoría de los ítems evaluados, y, 2 como estudios de calidad aceptable principalmente por ser de carácter retrospectivo, como se muestra en la Tabla 9. (Anexo 1).

### ***La prevalencia de infección por JC virus en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Natalizumab***

Dentro de los estudios revisados se encuentra evidencia positiva para la asociación entre la Esclerosis múltiple y la infección con virus JC, debido a la presencia de anticuerpos para JCV en sangre posterior al inicio del tratamiento.(9)

Lo anterior se encuentra sustentado en estudios como el publicado en la revista *Epidemiology and Health* en el año 2018(9), en el cual se hizo una revisión sistemática donde se reportó la prevalencia de anticuerpos anti JCV en pacientes con esclerosis múltiple o neuromielitis óptica en 26 países.(9) En esta revisión sistemática, se incluyeron 18 artículos, se analizaron los datos epidemiológicos entre el 2011-2017, se conformó una muestra de 29.319 pacientes con Esclerosis Múltiple o Neuromielitis Óptica, y se encontró que el 57.1% de los pacientes fueron seropositivos para anticuerpos anti JCV.(9)

De igual forma, de manera descriptiva determinaron que la prevalencia de virus JC en pacientes con Esclerosis Múltiple o Neuromielitis óptica se encontraba entre 40.0-69.0%.(9)

De forma paralela, los autores exponen una teoría en la cual se propone que los títulos de JCV son directamente proporcionales a una tasa de replicación mayor del JCV, siendo esta atribuible a que las células inmunitarias comprometidas en los pacientes tratados con

Natalizumab son menos capaces de suprimir la actividad viral.(9) En efecto durante la revisión encontraron tasas de seroconversión posterior al manejo con Natalizumab entre el 8% y el 10%.(9) Así mismo, en otros estudios se han reportado tasas de seroconversión positiva anual para los pacientes negativos para anticuerpos anti JCV tratados con Natalizumab entre el 6.5% y el 7.1%.(26,27)

Con relación a lo anterior, en un estudio de corte longitudinal, publicado por la American Academy of Neurology en 2016(28), el cual se realizó en Alemania y Francia, y, tomó una muestra de 525 pacientes alemanes y 711 franceses tratados con Natalizumab a los cuales se les hizo seguimiento longitudinal para establecer el estado serológico para anticuerpos anti JCV. Se encontró que en el caso de los pacientes alemanes, el 12.7% de ellos hizo seroconversión positiva posterior a 14.8 meses de tratamiento, con una tasa del 10.3% por año.(28)

De igual modo el tratamiento con Natalizumab durante al menos 2 años se asoció a una tasa de seroconversión de 16.9% en los pacientes franceses con una tasa del 8.5% por año.(28) Se determinó entonces que en el total de la cohorte, el tratamiento con Natalizumab se asoció la seroconversión con una tasa del 15.9% a los 14.8 meses de tratamiento con Natalizumab (12.9% por año).(28) Los datos de seguimiento a pacientes en este estudio, hablan de que el tratamiento con Natalizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple se asocia con la seroconversión a JCV positivo.(28)

### ***La incidencia de LMP en pacientes tratados con Natalizumab***

De acuerdo a los estudios revisados, se encuentra una asociación entre la incidencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva y el manejo con Natalizumab, la cual en el 2017 fue de 4.19 casos por cada 1000 pacientes tratados con Natalizumab al año.(29)

Esto se encuentra sustentado por el estudio publicado en el 2016 por el Multiple Sclerosis and Related Disorders el cual recopiló datos postmarketing sobre la incidencia de LMP asociada al tratamiento con Natalizumab y determinó que la incidencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva fue de 7.4 por cada 1000 pacientes posterior a 25-48 meses de tratamiento y 10.8 por cada 1000 pacientes en tratamiento durante 49-72 meses con Natalizumab.(30)

Así mismo, en un estudio publicado en el 2017 por la revista The Lancet Neurology, en donde se realizó un análisis retrospectivo en el cual se obtuvieron datos sobre los pacientes tratados con Natalizumab de cuatro estudios observacionales y abiertos, realizados entre 2006 y 2015, se logró una cohorte de 37249 pacientes tratados con Natalizumab, de los cuales a 156 pacientes se les diagnosticó LMP.(29) Se estimó una incidencia de 4.19 de cada 1000 pacientes tratados con Natalizumab, teniendo en cuenta que 120 de los pacientes diagnosticados con LMP tenían datos disponibles de anticuerpos anti JCV, de los cuales 119 pacientes presentaban seropositividad.(29) Sin embargo 36 pacientes sin datos disponibles presentaron seropositividad al momento del diagnóstico.(29)

Con relación a lo anterior, a lo largo del estudio, de los 37249 pacientes se excluyeron 3912 pacientes por la ausencia de datos sobre anticuerpos anti JCV. Posterior a esto, se evidenció que sin uso previo de otros medicamentos, la probabilidad de desarrollar LMP en pacientes tratados con Natalizumab durante más de 6 años y con anticuerpos anti JCV positivos fue de 1.7% (95% IC 1.4-2.1).(29)

### ***Método de clasificación del riesgo para el desarrollo de LMP:***

Al momento de esta revisión, se encontró en primer lugar que uno de los métodos para clasificar el riesgo de LMP es el JCV index, el cual evalúa los anticuerpos anti JCV en sangre a través de una prueba de ELISA la cual funciona a través de la reacción de los anticuerpos al

VLP (Viral Like Peptide) del virus, se definió seroconversión como dos muestras de sangre positivas para anti JCV, clasificando el riesgo como: Bajo si es menor a 0.9%, Medio entre 0.9-1.5, y Alto si es mayor a 1.5 como se muestra en la Tabla 7.(2,26)

**Tabla 7: Riesgo según JCV Index**

Riesgo	Valor
Bajo riesgo	Menor 0.9
Mediano riesgo	0.9 - 1.5
Alto riesgo	Mayor a 1.5

*Fuente: Creación propia con base en Kolcava J, Hulova M, Benesova Y, Bednarik J, Stourac P. The value of anti-JCV antibody index assessment in multiple sclerosis patients treated with Natalizumab with respect to demographic, clinical and radiological findings. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019;30:187-191..*

Con relación a lo anterior, el JCV index, fue utilizado en un gran número de artículos, uno de los cuales es publicado en Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019(26) el cual incluyó a 78 pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente en tratamiento con Natalizumab. A estos pacientes se les cuantificó los anticuerpos anti-JCV durante un periodo entre 1-6 años, con el fin de describir la evolución del JCV index durante el tratamiento con Natalizumab.(26)

A lo largo del estudio se encontró que el 41% de los pacientes tratados con natalizumab se catalogaron como seronegativos al inicio del estudio, de estos, el 17% hicieron seroconversión a positivos, sin embargo, el 9% regresaron a ser seronegativos a pesar de continuar en tratamiento con Natalizumab.(26) Finalmente el 77% de los pacientes seropositivos permaneció con un JCV index menor a 1.5, es decir, con una clasificación de medio o bajo riesgo.(26)

De forma paralela, un artículo publicado por el European Journal of Neurology en 2016(27) el cual incluyó a 179 pacientes con Esclerosis Múltiple remitente a quienes se les inició el manejo con Natalizumab durante 8 años, se les tomó muestras de sangre durante un promedio

de 4.2 años con el fin de evaluar la tasa de seroconversión.(27) De los pacientes incluidos en el estudio el 48% eran seronegativos al inicio del estudio.(27) De estos pacientes, el 26.7% hizo seroconversión a positivo en un tiempo de 4 años, además, se identificó que el 34.8% de los pacientes que hicieron seroconversión presentaron un JCV index mayor a 1.5, es decir alto riesgo para LMP.(27)

Así mismo, la utilidad del JCV index se expuso en el estudio publicado por The Lancet Neurology en el 2017, mencionado previamente, donde además se incluyó una cohorte de 8170 pacientes tratados con Natalizumab a los cuales se les aplicó el JCV index, y se identificó que los pacientes con diagnóstico de LMP tenían un valor de JCV index en una categoría más alta en un 90.1% de los casos (95% IC 81.1-95.1) en comparación al 54.3% (95% IC 53.1-55.5) en pacientes sin LMP.(29)

*Factores de riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva asociada al uso de Natalizumab*

A través de los datos hallados y con el uso del JCV index, se identificaron 3 factores de riesgo para el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, mencionados en la Tabla 8: (29,30)

**Tabla 8: Factores de riesgo para LMP asociada al uso de Natalizumab**

Factores de riesgo para LMP asociada al uso de Natalizumab
1) Duración de tratamiento con natalizumab, especialmente mayor a dos años
2) El uso de inmunosupresores antes del inicio de natalizumab
3) La presencia de anticuerpos anti-JCV en suero
*Fuente: Creación propia con base en: Ho P, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a

retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017 11;16(11):925-933.

Borchardt J, Berger JR. Re-evaluating the incidence of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler Relat Disord* 2016 Jul;8:145-150.

Con relación al tiempo de tratamiento con Natalizumab, en pacientes con un JCV index menor a 0.9, se encontró que el riesgo permaneció menor a 1.0, es decir 0.6 por cada 1000 pacientes (95% IC 0.0-1.6) tratados por 6 años (72 infusiones), para los pacientes con JCV index entre 0.9 y 1.5, el riesgo de LMP fue de 2.1 por cada 1000 pacientes (95% IC 0.2-4.0) después de 3 años de tratamiento (>36 infusiones) y ascendió hasta 3.0 por cada 1000 pacientes (95% IC 0.2-5.9) posterior al tratamiento con Natalizumab por 6 años.(29)

Adicionalmente, en pacientes con un JCV index >1.5, el riesgo de LMP fue evidente después de 2 años (>24 infusiones), siendo este de 2.8 por cada 1000 pacientes tratados con Natalizumab (95% IC 1.5-4.1) ascendiendo hasta 10.2 por cada 1000 pacientes (95% IC 5.7-14.7).(29) El incremento numérico más grande de riesgo para las tres categorías se evidenció después de 3 años de tratamiento con Natalizumab.(29)

En cuanto a la presencia de anticuerpos anti JCV en pacientes tratados con Natalizumab, se ha encontrado en estudios como de *The Lancet Neurology* mencionado anteriormente, que los pacientes negativos para anticuerpos anti JCV tratados con Natalizumab tienen una probabilidad baja de LMP, siendo esta de 0.07 por cada 1000 (95% IC 0.00-0.40) comparada con 1.7% (95% IC 1.4-2.1) en aquellos pacientes con anti JCV positivos.(29)

Así mismo, el uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Natalizumab se asoció a un riesgo estimado para LMP de 3.6 por cada 1000 pacientes (95% IC 1.4-7.4) posterior a más de 24 meses de tratamiento, comparado con 2.6 por cada 1000 pacientes (95% IC 1.4-3.1) en pacientes con un JCV index para riesgo alto, que recibieron el mismo tiempo de tratamiento sin uso previo de inmunosupresores.(29)



De igual forma, en pacientes con uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Natalizumab por más de 36 meses se estimó un riesgo para LMP de hasta 8.3 por cada 1000 pacientes (95% IC 4.3-14.5) comparado con un riesgo estimado para LMP de 6.8 por cada 1000 pacientes (95% IC 4.4-9.1) en pacientes con un JCV index para alto riesgo que recibieron tratamiento por más de 36 meses sin uso previo de inmunosupresores.(29)

***Selección de pacientes candidatos para el manejo con Natalizumab según el riesgo de LMP:***

Es posible estratificar en grupos a los pacientes con Esclerosis Múltiple, siendo unos de más bajo y otros de más alto riesgo de desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.(31)

Esto se vio reflejado en un estudio del New England Journal of Medicine, publicado en 2012, utilizando datos obtenidos de ensayos de vigilancia posterior a la comercialización, estudios clínicos y un registro independiente sueco para estimar la incidencia de Leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con Natalizumab que tuvieran esclerosis múltiple.(31)

En primer lugar, se clasifico el riesgo mediante factores como el estado positivo con respecto a los anticuerpos contra el JCV, uso previo de inmunosupresores y tratamiento con Natalizumab entre 25-48 meses. Teniendo en cuenta esto, los de más bajo riesgo tuvieron un riesgo estimado de 0.09 casos o menos por cada 1000 pacientes (95% IC 0-0.48) tratados con Natalizumab y los de mayor riesgo con un riesgo estimado de 11,1 casos por 1000 pacientes (95% IC 8.3-14.5), con base a esto, se crea un algoritmo el cual puede ayudar a identificar a los pacientes para quienes el tratamiento con Natalizumab es más apropiado y puede reducir la incidencia de LMP.(31)

Además de los casos presentados en los estudios previos en el cual se tienen en cuenta el tratamiento previo o concomitante con otros agentes inmunosupresores, también se han

reportado casos en el cual esto no es un requerimiento o factor para el desarrollo de la enfermedad.(32)

En un artículo publicado por el NEJM en el 2009, se describe Leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por una infección con el virus JC del poliomavirus humano en un hombre de 35 años con esclerosis múltiple el cual fue tratado únicamente con Natalizumab.(32)

Por medio de este artículo, se evidencian las dificultades que se presentan en cuanto a la predicción de esta enfermedad, debido a la ausencia de métodos para el monitoreo de pacientes tratados con Natalizumab para la detección temprana de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.(32) Este reporte de caso finalmente concluye que el desarrollo de esta enfermedad se puede dar como consecuencia del uso de Natalizumab como monoterapia y que se debe tener en cuenta la vigilancia clínica para síntomas sugestivos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, aunque tienden a sobreponerse con síntomas propios de la Esclerosis Múltiple.(32)

## Discusión

A través de la revisión bibliográfica realizada, usando múltiples bases de datos y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se logró una recopilación de información valiosa en la cual se pudo establecer una relación entre el manejo de Esclerosis Múltiple con Natalizumab y, la incidencia y prevalencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva asociada a la infección por Virus JC en pacientes con Esclerosis múltiple.(2,26) Además de esto se encontró que esta relación puede ser determinada o identificada a través de herramientas importantes como los anticuerpos anti JCV y el JCV index.(2,26)

Con relación a lo anterior, las herramientas no solo permiten estratificar el riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, sino también objetivar la existencia de el mismo.(2,26) Esto coincide con estudios como el publicado en la revista Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016(30), donde se encontró que los pacientes positivos para anticuerpos anti JCV con un JCV index con clasificación de riesgo alto presentaban una incidencia mayor de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, en comparación con aquellos pacientes que cuentan con un JCV index que clasificaba para riesgo bajo o intermedio.(30)

De igual manera, se puede afirmar que a través del recuento de anticuerpos anti JCV se ha encontrado una tasa considerable de seroconversión del 6.5 y el 8.5% con una media de seropositividad que se encuentra entre 40-60%, lo que soporta la hipótesis de que el uso de Natalizumab para el manejo de Esclerosis Múltiple está relacionado con la infección por JCV.(26,27)

Asi mismo, en los resultados de este estudio se corrobora la influencia de otros factores como el tiempo de manejo con natalizumab y el manejo con inmunosupresores previo al uso de natalizumab. Esto coincide con resultados similares obtenidos en estudios como el publicado en The Lancet Neurology en 2017 y en el Multiple Sclerosis and Related Disorders en 2016, donde demostraron el aumento del riesgo para el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal

Progresiva por infección con virus JC cuando se trataba con natalizumab por más de 6 años, y demostraron, a través de la clasificación de riesgo dada por el JCV index, que el tratamiento con inmunosupresores aumentaba el riesgo aún más, incluso cuando el tratamiento con Natalizumab solo superaba los 2 años de duración. Así mismo demostraron que la incidencia de LMP podía llegar a ser nueve veces mayor que la calculada en estudios previos debido a la falta de información disponible(29,30)

Con relación al tiempo de manejo con natalizumab, varios estudios concuerdan en que hay una asociación estrecha entre la duración de tratamiento con el incremento en la incidencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, ya que cuando el manejo se prolonga por más de 2 años se han encontrado tasas de incidencia mayores (30,31).

Lo anterior puede ser atribuido a su mecanismo de acción, ya que, al bloquear las proteínas de adhesión de los Linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, inhibiendo la migración y adhesión de estas células al endotelio del Sistema Nervioso Central, asimismo impidiendo toda actividad inflamatoria e inmune que estas células puedan realizar.(4,5) Además, se ha descrito que a largo plazo debido a su mecanismo de acción, reduce el número de células dendríticas y la expresión del CMH clase II en los espacios perivasculares del SNC, los cuales son de suma importancia en el reconocimiento de agentes externos al cuerpo humano.(4,5,33)

No obstante persiste la controversia a la hora de relacionar el tiempo de tratamiento con natalizumab y su administración con inmunosupresores, con el desarrollo de LMP, debido a la presencia de estudios como el publicado en el “Multiple Sclerosis and Related Disorders” en el año 2019 que reporta que no hay una relación considerable entre el tratamiento con natalizumab y que el JCV index no difería entre pacientes que usaban inmunomoduladores o inmunosupresores previamente, debido a que la mayoría no presentaban una seropositividad estable.(26)

A pesar de esto, los estudios coinciden en que la relación entre el manejo con Natalizumab y la incidencia de Leucoencefalopatía multifocal progresiva es difícil de establecer de manera directa debido a la limitación en la información y la cantidad de nuevos casos reportados, ya que en muchos de los estudios las cohortes de pacientes, a pesar de ser muy amplias, en muchos de los casos son obtenidas de estudios antiguos que se remontan hasta el 2009 y muchas veces no se tienen en cuenta factores que puedan influir como la edad, la etnia, los antecedentes familiares, e incluso la distribución demográfica.(9,26,29)

Esto fue comprobado a lo largo de la investigación debido a que una de las limitaciones de nuestro estudio fue la falta de información sobre la relación entre natalizumab y la LMP, bien sea por que los registros epidemiológicos son escasos, o porque los estudios generalmente cuentan con muy pocos pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos. De igual modo, el subregistro de pacientes con Esclerosis Múltiple y de LMP nos limitó a la hora de hacer relación entre estas dos patologías ya que los datos suelen ser muy antiguos.

Se debe tener como consideración el hecho de que la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva no es causada exclusivamente por el tratamiento de EM con Natalizumab, sino que puede ser consecuencia de un síndrome de inmunodeficiencia no relacionado con el uso de este medicamento. Por ende, se debe tener como tema de investigación la existencia de algún factor adicional propio del paciente con EM manejado con este anticuerpo monoclonal que pueda predisponer el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, y que además pueda explicar o aclarar la razón por la cual se desarrolla la enfermedad en algunos y en otros no.

## Conclusiones

En conclusión, por medio de la revisión bibliográfica es posible identificar una relación entre el tratamiento con natalizumab y la infección por virus JC, la cual depende del tiempo de tratamiento, sin embargo la relación entre el tratamiento con natalizumab y la incidencia de LMP no es directa ya que esta fue muy baja cuando se utilizó como monoterapia, reflejando la posible relación con otros factores como el uso de inmunosupresores previo al inicio de tratamiento y la duración del mismo, los cuales cumplen un papel importante en el incremento del riesgo de desarrollo de LMP.

Por consiguiente, existen herramientas como el JCV index el cual permite identificar que el uso de natalizumab durante más de 4 años puede asociarse con un alto riesgo en el desarrollo de LMP y que permiten caracterizar la influencia de los factores de riesgos previamente nombrados.

Se considera que una limitante del estudio fue la calidad de los estudios disponibles, ya que, al realizar la evaluación de calidad, los estudios de tipo retrospectivo no pudieron ser clasificados de alta calidad. De igual forma, a pesar de existir estudios de cohortes amplios, existe cierta limitación de información y de casos recientes, además de la no consideración de factores adicionales que puedan influir de manera importante.

## **Recomendaciones**

En primer lugar, se recomienda que se haga seguimiento para anticuerpos anti JCV en pacientes bajo el tratamiento con natalizumab ya que aunque exista controversia acerca de su relación con la aparición de LMP, el riesgo si está presente y se debe tener en cuenta a la hora de seleccionar los pacientes candidatos para el manejo con natalizumab.

Así mismo, recomendamos que se notifiquen todos los casos de LMP en pacientes con Esclerosis Múltiple, sean o no tratados con natalizumab para poder realizar estudios más precisos acerca de otros posibles factores desencadenantes de esta patología.

## Glosario

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: Enfermedad infecciosa de origen viral causada por la reactivación del virus JC en pacientes cuya inmunidad se ve comprometida.(3)
- Virus JC: Virus ubicuo de DNA circular de doble cadena sin envoltura que pertenece al subgrupo poliomavirus de la familia Papoviridae, causal de la LMP.(1,2)
- Natalizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado utilizado para el tratamiento de Esclerosis Múltiple, que actúa contra  $\alpha_4$ -integrina producido en células de mieloma murino que inhibe la adhesión de los leucocitos y su migración al tejido inflamado.(5)
- Esclerosis Múltiple: Enfermedad desmielinizante, crónica e inflamatoria que afecta los nervios periféricos, causado por una respuesta inmune frente a los oligodendrocitos del sistema nervioso.(6)

Según MESH:

- Tropismo: El crecimiento direccional de un organismo en respuesta a un estímulo externo. (From Concise Dictionary of Biology, 1990)



## Bibliografía

- (1) Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *Journal of Infection* 2014;68:S-S8.
- (2) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014;3(4):419-430.
- (3) Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurologic Clinics* 2018;36(4):739-750.
- (4) Dominguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta N, Olan triano R. Esclerosis múltiple revisión de la literatura medica&nbsp; Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2012;Vol. 55, N.o 5. Septiembre-Octubre 2012(Vol. 55).
- (5) Sellebjerg F, Cadavid D, Steiner D, Villar LM, Reynolds R, Mikol D. Exploring potential mechanisms of action of natalizumab in secondary progressive multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016 Jan;9(1):31-43.
- (6) DS Goodin. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014.
- (7) Murtonen A, Kurki S, Hänninen K, Soilu-Hänninen M, Sumelahti M-. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018 -01-01;19:109-114.
- (8) Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017 Jun;13(6):375-382.
- (9) Paz SPC, Branco L, Pereira, Marina Alves de Camargo, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiology and health* 2018;40:e2018001.
- (10) Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Manual de Medicina*, 19e. 19e edición. ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2017.
- (11) Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Mult Scler Relat Disord* 2013 Apr;2(2):80-89.
- (12) Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Hjalgrim H. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol*. 2006.
- (13) Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):819. 2005.
- (14) Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.
- (15) Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015 Nov;78(5):710-721.
- (16) Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002;6(10):1-73.
- (17) Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017 04 01;389(10076):1336-1346.
- (18) Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior* 2015 Sep;5(9):e0036-n/a.
- (19) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014 Jul 15;83(3):278-286.

- (20) Veronica V, Luca P, De GL, Carlo P, Marco S, Giuliano S. The Impact of Interferon Beta and Natalizumab on Comorbid Migraine in Multiple Sclerosis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2012;52(7):1130-1135.
- (21) Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. *Experimental Cell Research* 2011;317(9):1301-1311.
- (22) García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: Escalating therapy. *Neurología (English Edition)* 2010;25(6):378-390.
- (23) Bustos J, Ayala M. Fingolimod para la esclerosis múltiple. *Acta neurol Colomb* 2013;29:266-273.
- (24) Katzung B, Trevor A. Inmunofarmacología. En: *farmacologia basica y clinica. inmunofarmacología. En: farmacologia basica y clinica.* 2013;12(Mc GrawHill Lange.México):989-991.
- (25) Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010 Oct 12;75(15):1326-1332.
- (26) Kolcava J, Hulova M, Benesova Y, Bednarik J, Stourac P. The value of anti-JCV antibody index assessment in multiple sclerosis patients treated with natalizumab with respect to demographic, clinical and radiological findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019;30:187-191.
- (27) Vennegoor A, van Rossum JA, Leurs C, Wattjes MP, Rispens T, Murk, J. L. a. N., et al. High cumulative JC virus seroconversion rate during long-term use of natalizumab. *Eur J Neurol* 2016 06;23(6):1079-1085.
- (28) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Breuer J, Gross C, Göbel K, et al. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2016 Feb;3(1):e195.
- (29) Ho P, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017 11;16(11):925-933.
- (30) Borchardt J, Berger JR. Re-evaluating the incidence of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler Relat Disord* 2016 Jul;8:145-150.
- (31) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870-1880.
- (32) Lindå H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361(11):1081-1087.
- (33) Sewell WAC. Immunology and immunopathology. In: Cross SS,MD FRCPath, editor. *Underwood's Pathology*; 2019. p. 127-158.