

ASPECTOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA EN ARGENTINA

JIMENA MIGUEZ¹, MARINA ALONSO SERENA², AGUSTÍN PAPPOLLA¹, LILIANA PATRUCCO¹, EDGARDO CRISTIANO³, CARLOS VRECH⁴, JUAN I. ROJAS^{3,5}, Grupo de Trabajo Releva EM⁶

¹Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Sección de Epidemiología, Hospital Italiano de Buenos Aires,

³Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires, ⁴Departamento de Enfermedades Desmielinizantes, Sanatorio Allende, Córdoba, ⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario de CEMIC, Buenos Aires, Argentina

⁶Colaboradores: Ricardo Alonso, Leila Cohen, Orlando Garcea, Cecilia Pita, Berenice A. Silva, María I. Gaitán, Mariano Marrodan, Laura Negrotto, María C. Ysraelit, Geraldine Luetic, Norma Deri, Alejandro Caride, Edgar Carnero Contentti, Pablo A. Lopez, Juan Pablo Pettinicchi, Adriana Carrá, Celeste Curbelo, Alejandra D. Martinez, Judith D. Steinberg, María E. Balbuena, Verónica Tkachuk, Marcos Burgos, Eduardo Knorre, Felisa Leguizamon, Susana del V. Liwacki, Raúl Piedrabuena, Andrés G. Barboza, Pedro Nofal, Gabriel Volman, Amelia Alvez Pinheiro, Javier Hryb, Dario Tavolini, Patricio A. Blaya, Emanuel Silva, Jorge Blanche, Santiago Tizio, Fernando Cáceres, María Laura Saladino, Gisela Zanga, María E. Fracaro, Gustavo Sgrilli, Fátima Pagani Cassara, Guido Vazquez, Vladimiro Sinay, María Laura Menichini, Nora Fernández Liguori, Luciana Lazaro, Lorena M. Cabrera, Santiago Bestoso, Pablo Divi, Miguel Jacobo, Eduardo Kohler, Matías Kohler, Carolina Mainella, Ruben Manzi, Marcela Parada Marcilla, Juan Pablo Viglione, Iván Martos, Edgardo Reich, Gustavo José, María L. Doldan, Diego Giunta

Resumen El objetivo del estudio fue evaluar los aspectos clínicos y demográficos de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva (EMSP) en los pacientes incluidos en el Registro Argentino de EM (RelevaEM, número de registro de *Clinical Trials* 03375177). RelevaEM es un registro longitudinal, estrictamente observacional, de pacientes con EM y trastornos del espectro de neuromielitis óptica. Los aspectos clínicos y demográficos fueron descritos en pacientes con EMSP respecto a aquellos con EM recaída en remisión (EMRR). Se incluyeron 1723 pacientes con EM (1605, 93.2% EMRR y 118, 6.8%, EMSP). En el grupo con EMSP la mediana de edad fue de 53 (intervalo inter-cuartil [IIQ] 47-62) años, 67% eran mujeres, mediana de tiempo de evolución de enfermedad 19.5 (IIQ 14-26) años, EDSS (*expanded disability status scale*), 6.5 y 48.3% estaban en tratamiento para su EM. Solo el 23.7% con EMSP estaban trabajando activamente y el 86% tenía certificado de discapacidad. Un 35.6% con EMSP presentaron nuevas lesiones en resonancia magnética y 5% tuvo recaídas clínicas en los 12 meses previos al análisis, mostrando una actividad de la enfermedad significativamente menor respecto a la forma EMRR ($p < 0.01$).

Palabras clave: esclerosis múltiple, secundaria progresiva, Argentina, registro

Abstract *Clinical and demographic aspects of secondary progressive multiple sclerosis in Argentina.*

The objective of the study was to describe the clinical and demographic aspects of patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) included in the Argentine MS Registry (RelevaEM, *Clinical Trials* registry number 03375177). RelevaEM is a longitudinal, strictly observational registry of patients with MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. Clinical and demographic aspects were described in patients with SPMS and compared with relapsing remitting MS patients (RRMS). A total of 1723 patients with MS were included (1605, 93.2% RRMS and 118, 6.8%, SPMS). In SPMS, the median age was 53 (inter quartile range [IQR] 47-62) years, 67% were women, median disease duration of 19.5 (IQR 14-26) years, median EDSS (*expanded disability status scale*) 6.5 and 48.3% were under treatment for their MS. Only 23.7% of patients with SPMS were actively working and 86% had a disability certificate; 35.6% of patients with SPMS presented new lesions in MRI and 5% had clinical relapses during the past 12 months of the registry entry showing a significantly lower disease activity compared with RRMS ($p < 0.01$).

Key words: multiple sclerosis, secondary progressive, Argentina, registry

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmune que afecta preferentemente adultos jóvenes entre los 18 y 35 años, y constituye la primera causa de discapacidad física de origen no traumático en varios países del mundo¹⁻³.

En 1996, un comité de expertos definió en 4 fenotipos el curso clínico de la enfermedad: fenotipo recaída-remisión, secundaria progresiva, primaria progresiva y progresiva con recaídas⁴. En 2013, ese panel de expertos y otros involucrados, reexaminaron los fenotipos, analizaron la evidencia existente e hicieron recomendaciones sobre esos fenotipos centrales (con recaídas y progresivos), la evaluación de la actividad (a través de la presencia de recaídas o nuevas lesiones en resonancia) y cómo evaluar la progresión de la enfermedad en un período determinado⁵.

Actualmente, hay varias investigaciones que han evaluado los aspectos epidemiológicos de la EM en todo el mundo⁶⁻⁸. Sin embargo, gran parte de los datos provienen de Europa y Norte América y escasos datos han sido comunicados en nuestra región⁸.

Los registros de EM son herramientas esenciales para proporcionar información relevante tales como aspectos epidemiológicos de la enfermedad, información de seguridad y efectividad de los tratamientos y accesos al cuidado de la salud en los pacientes afectados⁹⁻¹¹. Recientemente, presentamos la metodología de RelevEM, el primer registro nacional de EM en Argentina y América Latina (número de registro de ensayos clínicos en *Clinical Trials* (NCT) 03375177, *National Library of Medicine de NIH, EE.UU.*)⁹.

El objetivo del estudio fue describir los aspectos clínicos y demográficos de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva (EMSP) incluidos en el Registro Argentino de EM y compararlos con pacientes con EMRR.

Materiales y métodos

RelevEM es un registro longitudinal estrictamente observacional de pacientes con EM y enfermedades del espectro de

neuromielitis óptica en Argentina⁹. Los aspectos metodológicos del mismo han sido descriptos previamente⁹.

El presente estudio se realizó con la información recolectada al 30 de julio de 2019. Para el objetivo de este estudio, se obtuvieron datos sobre las características demográficas (género, estado laboral, edad al comienzo de la enfermedad, al momento del diagnóstico y al ingreso al registro) y clínicas (clínica y topografía de la primera recaída, escala de discapacidad al momento del ingreso al registro, tratamiento en curso, lesiones nuevas en la resonancia y recaídas en los últimos 12 meses) de los pacientes con EMSP y EMRR. Las características basales de la cohorte se informaron en porcentajes para datos categóricos y en intervalos intercuartil para los datos continuos. La comparación de datos entre el grupo con EMSP y EMRR se realizó mediante t-test para datos cuantitativos y Chi cuadrado para datos categóricos. Una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa¹². El análisis se realizó con Stata versión 15.

Resultados

Se incluyeron 1723 pacientes con EM (1605, 93.2% EMRR y 118, 6.8%, EMSP). En el grupo con EMSP, la mediana de edad fue de 53 (intervalo intercuartil [IIQ] 47-62) años, 67% eran mujeres, mediana de tiempo de evolución de enfermedad 19.5 (IIQ 14-26) años (Tabla 1). El estado de discapacidad medido por EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) al momento del análisis en la muestra de pacientes con EMSP era de 6.5. Clínicamente, el principal dominio afectado en la evaluación de EDSS era el dominio piramidal, presentando los pacientes un promedio de 4.5 puntos en esta afectación, seguido del dominio sensitivo con un promedio de afectación de 3.5 puntos. Un total de 48.3% de los pacientes con EMSP estaba en tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor para su EM y solo el 23.7% estaba trabajando activamente (86% de los pacientes contaba con certificado de discapacidad). Al evaluar la actividad clínica y/o radiológica durante los 12 meses previos al corte de análisis, un 35.6% con EMSP presentó nuevas lesiones en la resonancia magnética respecto al control previo (ya sea una nueva lesión en la secuencia T2 o una nueva lesión que presentara realce de contraste) y 5% había tenido recaídas clínicas en el mismo período

TABLA 1.– Aspectos demográficos en los pacientes con esclerosis múltiple incluidos en el estudio

VARIABLES ANALIZADAS	EMRR n = 1605 (93.2%)	EMSP n = 118 (6.8%)	p
Edad al momento del diagnóstico*	31 (24-39)	33 (25-40)	0.2
Edad al ingreso*	41 (33-49)	53 (47-62)	< 0.01
Sexo femenino % (n)	65.4 (1049)	66.9 (79)	0.7
Tiempo de duración de la enfermedad en años*	7 (4-13)	19.5 (14-26)	< 0.01
Empleados % (n)	68 (1092)	23.7 (28)	< 0.01
Certificado de discapacidad % (n)	44 (707)	86 (102)	< 0.01

EMRR: esclerosis múltiple recaída remisión; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva

*Mediana, intervalo intercuartil (IIQ)

previo de análisis. Al comparar con pacientes con EMRR respecto a la actividad clínica y/o radiológica en los 12 meses previos al análisis, aquellos con EMSP tuvieron una actividad de la enfermedad significativamente menor ($p < 0.01$) (Tabla 2). El resto de las variables comparadas entre EMSP y EMRR se presenta en la Tabla 2.

Discusión

Durante la última década, ha habido un gran interés en la epidemiología de la EM en América Latina, y varias investigaciones han comenzado a proporcionar una estimación de la frecuencia y la distribución de la enfermedad en la región⁷.

En Argentina, una revisión epidemiológica realizada en 2012 mostró que la prevalencia de EM hallada en su mayoría fue de 17 casos por cada 100 000 habitantes aproximadamente (rango de 12 a 80 casos por 100 000 habitantes) y que la incidencia era de 1.76 casos/100 000 personas-año. En esa revisión, el fenotipo de EM más frecuentemente identificado fue la forma RR en un 57.5% de los casos⁸. Posteriores estudios mostraron un incremento en la prevalencia así como en la incidencia, incrementando la información respecto a la distribución de la enfermedad en nuestro medio¹³⁻¹⁵, sin embargo no se describieron estudios que mostraran los aspectos clínicos y demográficos de los pacientes con EMSP.

Es importante comentar en nuestro estudio la diferencia en edad entre los pacientes con EMRR y EMSP, así como el tiempo de evolución de la EM (Tabla 1). Esto puede ser explicado con lo que actualmente conocemos respecto a la evolución de la enfermedad en el tiempo⁵. La misma comienza en casi un 85% de los pacientes con una forma a recaídas y remisiones y en la medida que no es controlada, progresa en el tiempo ingresando en una forma secundaria progresiva. De esta manera, se obser-

van los distintos momentos evolutivos que explican por un lado la diferencia de edad entre los grupos, así como la diferencia en el tiempo de evolución de la enfermedad observados en nuestro estudio entre pacientes con EMRR y EMSP⁷. Por otro lado, es importante comentar la menor actividad tanto clínica, como radiológica en los pacientes con EMSP respecto al grupo con EMRR. Actualmente, entendemos que la enfermedad cursa con un componente inflamatorio focal más evidente durante los primeros años, traducido este proceso a la presencia de más recaídas y lesiones focales en la resonancia magnética¹⁶. En la medida que la enfermedad progresa en el tiempo, este componente inflamatorio focal va decreciendo, dando lugar a un predominio del componente degenerativo y a la acumulación de discapacidad^{16, 17}. Esto se traduce en la presencia de menos recaídas y nuevas lesiones en resonancia en el grupo de EMSP respecto al grupo EMRR (Tabla 2).

Cuando se comparan estos datos de frecuencia con otros registros internacionales, observamos una distribución similar en términos de fenotipos de EM al inicio del registro (Tabla 3). No pudimos comparar la distribución de fenotipos de EM en nuestro registro con otros latinoamericanos debido a la ausencia de datos en esta región.

Ningún estudio observacional en el mundo real está exento de limitaciones, destacando la dificultad de eliminar sesgos^{18, 19}. El presente registro tiene la característica de ser nacional, reduciendo en consecuencia el riesgo de sesgo de selección. También se debe tener en cuenta que gran parte está enfocado al cumplimiento de los aspectos regulatorios y metodológicos necesarios, así como al uso de diversas estrategias que apuntan a aumentar la calidad de los datos obtenidos, intentando limitar el sesgo de información⁹.

En conclusión, este estudio proporciona información actualizada sobre las características epidemiológicas de la EMSP en Argentina. El entender mejor la distribución

TABLA 2.- Aspectos clínicos en los pacientes con esclerosis múltiple incluidos en el estudio

	EMRR n = 1605 (93.2%)	EMSP n = 118 (6.8%)	p
Característica de la primera recaída			
Monosintomática % (n)	7.6 (1198)	66.1 (78)	< 0.01
Polisintomática % (n)	24.7 (397)	29.7 (35)	
Desconocido % (n)	0.6 (10)	4.2 (5)	
EDSS actual*	2 (1-3.5)	6.5 (6.0-7.5)	< 0.01
Pacientes bajo tratamiento % (n)	90.2 (1448)	48.3 (57)	< 0.01
Pacientes con recaídas en los últimos 12 meses % (n)	9.5 (152)	5.1 (6)	0.02
Pacientes con nuevas lesiones en la RM en los últimos 12 meses % (n)	54.2 (879)	35.6 (42)	< 0.01

EMRR: esclerosis múltiple recaída remisión; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; RM: resonancia magnética

*Mediana, intervalo intercuartil (IIQ)

TABLA 3.– Comparación entre principales registros de EM en el mundo

	MSBase ¹⁹	NYMSC ²⁰	OFSEP ²¹	Dinamarca ²²	Suecia ²³	British Columbia ²⁴	Italia ¹⁰	RelevarEM ⁹
Lugar	Global	New York, y Pennsylvania	Francia	Dinamarca	Suecia	British, Columbia Canadá	Italia	Argentina
Número de pacientes	44 148	9650	58 000	25 000	14 500	10 000	44636	1723
Fecha de inicio	2004 -presente	1996 -presente	2011 -presente	1956 -presente	2001 -presente	1980 -presente	1990 -presente	2018
Fenotipos de EM, al reporte %	EMRR 60.0; EMSP 30	EMRR 55.0; EMSP 31	EMRR 58.0; EMSP 27.0	EMRR 84.4; EMSP 15.6 EMSP 7.6	EMRR 92.4	EMRR 87.6	EMRR 74; EMSP 6	EMRR 93.2; EMSP 6.8;

EMRR: esclerosis múltiple recaída remisión; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva

y la frecuencia de la enfermedad en nuestro medio, permitirá destinar recursos para un mejor cuidado de los pacientes afectados.

Agradecimientos: Agradecemos el apoyo económico provisto por el laboratorio Novartis de Argentina para cubrir costos editoriales de la publicación. Los autores del manuscrito tuvieron control absoluto del contenido y las decisiones del trabajo.

Conflicto de intereses: Jimena Miguez, Marina Alonso Serena, Agustín Pappolla, Leila Cohen, Cecilia Pita, Berenice Silva, Mariano Marrodan, Laura Negrotto, Adriana Carra, Juan Pablo Pettinicchi, María Balbuena, Eduardo Knorre, Felisa Leguizamón, Susana Liwacki, Emanuel Silva, Guido Vazquez, María E. Fracaro, Santiago Tizio, Gustavo Sgrilli, Guizela Zanga, María L. Menichini, Luciana Lazaro, Lorena M. Cabrera, Pablo Divi, Miguel Jacobo, Matias Kohler, Carolina Mainella, Ruben Manzi, Marcela Parada Marcilla, Juan P. Viglione, Ivan Martos, Edgardo Reich, Gustavo Jose, María L. Doldan, Diego Giunta, ninguno para declarar.

Edgardo Cristiano ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis. Andrés G. Barboza ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme, Novartis, Teva, Gador, Raffo, Biosidus, Synthón – Bagó y Roche. Santiago Bestoso ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Merck, Biogen y Genzyme. Fernando Cáceres ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Novartis, Merck-Serono, Teva, Genzyme y Biogen Idec. Edgar Carnero Contenti ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme. Nora Fernandez Liguori ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Merck Serono, Novartis y Biogen. Geraldine

Luetic ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Teva, Tuteur. Alejandra D. Martinez ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Bagó, Raffo and Biosidus. Liliana Patrucco ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis. Juan Ignacio Rojas ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis. Vladimiro Sinay ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Biosidus, Gador y Raffo. María C. Ysraelit ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas e investigación por parte de Merck-Serono Argentina, Biogen-Idec Argentina, Genzyme Argentina, Bayer Inc, Novartis Argentina y TEVA-Tuteur Argentina.

Bibliografía

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 268-77.
2. Montalban X, Tintore M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 72-3.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
4. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
6. Cristiano E, Rojas J, Romano M, et al. The epidemiology

- of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler* 2013; 19: 844-54.
7. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017; 3: 2055217317715050.
 8. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Esclerosis múltiple en la Argentina. Revisión sistemática y meta-análisis. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 449-54.
 9. Rojas JI, Carra A, Correale J, et al. The Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM): Methodological aspects and directions. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 32: 133-7.
 10. Trojano M, Bergamaschi R, Amato MP, et al. The Italian multiple sclerosis register. *Neurol Sci* 2019; 40: 155-65.
 11. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler* 2014; 20: 1523-32.
 12. Drucker E, Vermund SH. Estimating population prevalence of human immunodeficiency virus infection in urban areas with high rates of intravenous drug use: a model of the Bronx in 1988. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 133-42.
 13. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 91-4.
 14. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Buenos Aires: a 22 year health maintenance organization based study. *Neurol Sci* 2016; 37: 1621-6.
 15. Mellinger S, Dias D, Flores N, et al. Multiple sclerosis prevalence in Salta City, Argentina. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 212-5.
 16. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347-56.
 17. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
 18. Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 105-18.
 19. Kalincik T, Butzkueven H. Observational data: Understanding the real MS world. *Mult Scler* 2016; 22: 1642-8.
 20. Jacobs LD, Wende KE, Brownscheidle CM, et al. A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 1999; 5: 369-76.
 21. Vukusic S, Casey R, Rollot F, et al. Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler* 2020; 26: 118-22.
 22. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 1999; 5: 293-6.
 23. Murley C, Friberg E, Hillert J, Alexanderson K, Yang F. Validation of multiple sclerosis diagnoses in the Swedish National Patient Register. *Eur J Epidemiol* 2019; 34: 1161-9.
 24. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009; 73: 1616-23.