

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA.



**“ESTUDIO DE FACTORES
PREDICTORES PRECOCES DE LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON
INTERFERÓN BETA EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”.**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor.

Zaragoza Enero-2009

MERCEDES PILAR PÉREZ CONESA

A mi familia

El Doctor D. José Ramón Ara Callizo, Médico Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor asociado de la Universidad de Zaragoza y el Doctor D. José Velilla Marco, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor asociado de la Universidad de Zaragoza, hacen constar:

Que el trabajo “ Estudio de factores predictores precoces de la respuesta al tratamiento con Interferón beta en pacientes con Esclerosis Múltiple” presentado por D^a. Mercedes P. Pérez Conesa, ha sido realizado bajo nuestra dirección y se considera adecuado para ser defendido como tesis para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ante el tribunal que se designe.

Zaragoza, Enero de 2009.

Dr. D. José Ramón Ara Callizo

Dr. D. José Velilla Marco

Agradecimientos

- A José Ramón Ara y Pepe Velilla sin cuyo estímulo y guía nunca hubiera sido posible este trabajo.
- Al Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet y, sobre todo, a la Unidad de enfermedades desmielinizantes porque gracias a su labor cotidiana ha sido posible esta tesis.
- A Raquel Alarcia, cuya tesis impulsó la mía
- A mis compañeros y amigos, por estar ahí, y a todos los que me han animado durante estos últimos meses.
- A los enfermos de Esclerosis Múltiple, confío en que éste y otros trabajos similares sirvan para optimizar su tratamiento y con ello mejore su calidad de vida.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	3
1.1. CONCEPTO-DEFINICIÓN	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.2.1. Edad	3
1.2.2. Sexo.....	3
1.2.3. Prevalencia	3
1.2.4. Incidencia.....	4
1.3. ETIOLOGÍA	5
1.3.1. Susceptibilidad Genética	5
1.3.1.1. Susceptibilidad racial	5
1.3.1.2. Estudios de gemelos y predisposición familiar.....	5
1.3.1.3. HLA y predisposición a Esclerosis Múltiple.....	5
1.3.2. Factores ambientales	6
1.3.2.1. Generalidades.....	6
1.3.2.2. Virus y Esclerosis Múltiple	6
1.3.2.3. Tabaco y Esclerosis Múltiple.....	7
1.3.2.4. Vitamina D y Esclerosis Múltiple	7
1.4. PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	8
1.4.1. Introducción	8
1.4.2. Antígeno	10
1.4.3. Desmielinización.....	11
1.4.4. Remielinización.....	12
1.4.5. Estadios de la actividad de desmielinización-remielinización.....	12
1.4.6. Citocinas y Esclerosis Múltiple	13
1.4.7. Daño axonal en la Esclerosis Múltiple	14
1.4.8. Células Tregs.....	15
1.5. CLÍNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	16
1.5.1. Clasificación clínica de la EM según su perfil evolutivo.....	16
1.5.2. Manifestaciones clínicas de la EM.....	17
1.5.2.1. Clínica motora	17
1.5.2.1. Trastornos sensitivos	18
1.5.2.3. Disfunción de tronco cerebral y cerebelosa	18
1.5.2.4. Sintomatología visual	18
1.5.2.5. Alteraciones urinarias y sexuales de la EM.....	19

1.5.2.6. Síntomas y signos paroxísticos.....	20
1.5.2.7. Trastornos neuropsicológicos en la EM	20
1.5.2.8. Trastornos psiquiátricos en la EM	21
1.5.2.9. Fatiga y Esclerosis Múltiple.....	21
1.6. DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	22
1.6.1. Criterios de Schumacher	22
1.6.2. Criterios de Poser	23
1.6.2.1. Introducción.....	23
1.6.2.2. Conceptos terminológicos establecidos por Poser	23
1.6.2.3. Clasificación de la EM según Poser.....	24
1.6.3 Criterios de McDonald	25
1.6.4. Resonancia Magnética y diagnóstico de EM	27
1.6.5. Líquido Cefalorraquídeo y diagnóstico de EM	28
1.6.5.1. Producción intratecal de IgG	28
1.6.5.2. Bandas oligoclonales	29
1.6.6. Potenciales evocados (PE).....	30
1.7. FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA EN LA EM	31
1.7.1. Factores pronósticos en la EM	31
1.7.2. Supervivencia en la EM	31
1.8. CALIDAD DE VIDA Y EM	32
1.9. ESCALAS DE VALORACIÓN EN LA EM.....	33
CAPÍTULO 2. TRATAMIENTOS DE FONDO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	37
2.1. GENERALIDADES	37
2.1.1. Tratamiento del brote agudo.....	37
2.1.2. Tratamiento de las disfunciones neurológicas secundarias	37
2.1.3. Tratamiento de fondo de la enfermedad.....	37
2.2. INTERFERONES.....	38
2.2.1. Recuerdo histórico.....	38
2.2.2. Clasificación de los Interferones	38
2.2.3. Actividades y usos clínicos de los Interferones	39

2.2.4. Interferón en Esclerosis Múltiple.....	39
2.2.4.1. Mecanismo de acción del interferón en EM	39
2.2.4.2. Efectos secundarios del interferón en Esclerosis Múltiple	40
2.2.4.3. Tipos de Interferón utilizados en Esclerosis Múltiple	42
A. Interferón beta-1b: Betaferón	42
B. Interferón beta-1a: Avonex.....	42
C. Interferón beta-1a: Rebif	43
2.2.4.4. Anticuerpos Antiinterferón	43
2.2.4.5. Tratamiento precoz de la Esclerosis Múltiple.....	43
2.3. INMUNOSUPRESORES	44
2.3.1. Azatioprina.....	44
2.3.2. Mitoxantrona	44
2.4. OTROS TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS.....	45
2.4.1. Plasmaféresis	45
2.4.2. Inmunoglobulinas endovenosas	46
2.4.3. Acetato de Glatiramer (copaxone).....	46
2.4.4. Anticuerpos monoclonales (Natalizumab)	47
2.4.4.1. Anticuerpos frente a Natalizumab	47
2.4.5. Nuevas terapias experimentales	48

CAPITULO 3. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON EN ESCLEROSIS MULTIPLE	51
3.1. GENERALIDADES	51
3.2. PREDICTORES EVOLUTIVOS DE LA EM.....	51
3.3. ALTERACIONES BIOLÓGICAS INDUCIDAS POR LOS INTERFERONES.....	53
3.3.1. Lípidos e Interferón.....	53
3.3.2. Transaminasas e Interferón	54
3.3.3. Acido úrico e Interferón.....	54
3.4. MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN OTRAS ENFERMEDADES (VHC).....	54
3.5. MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	56

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS 59

1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS 61

1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO61

1.2. OBJETIVOS.....61

1.2.1. Objetivo principal61

1.2.2. Objetivos secundarios61

PACIENTES Y MÉTODOS. 63

2. PACIENTES Y MÉTODOS 65

2.1. PACIENTES65

2.1.1. Criterios de inclusión65

2.1.2. Criterios de exclusión65

2.2. MÉTODOS66

2.2.1. Criterios diagnósticos utilizados66

2.2.2. Variables analizadas.....66

2.2.2.1. Variables generales67

2.2.2.2. Antecedentes familiares, patología tiroidea, DM y tratamientos Farmacológicos.....68

2.2.2.3. Características basales de los parámetros analizados.....68

2.2.2.4. Evolución temporal de los parámetros clínico-biológicos.....69

2.2.2.5. Variable final de respuesta al Interferón70

2.2.2.6. Variables predictoras precoces de respuesta71

A. Variables cuantitativas71

B. Variables cualitativas agrupadas.....72

2.2.3. Diseño del estudio73

2.2.4. Tratamiento con Interferón beta73

2.2.5. Determinaciones de laboratorio73

2.2.6. Análisis estadístico74

2.2.6.1. Estadística descriptiva74

2.2.6.2. Asociación entre variables74

A. Análisis bivariante74

B. Análisis multivariante75

2.2.6.3. Programa estadístico75

3. ANEXOS	77
3.1. ANEXO 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE POSER	79
3.2. ANEXO 2: CLASIFICACIÓN DE LA EM SEGÚN EL PERFIL EVOLUTIVO	81
3.3. ANEXO 3: SISTEMAS FUNCIONALES DE KURTZKE.....	83
3.4. ANEXO 4: FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.....	91

RESULTADOS..... 93

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA 95

1.1 FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD	95
1.2 DISTRIBUCIÓN EDAD-SEXO.....	96
1.3 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE HASTA EL INICIO DEL TRATAMIENTO.....	97
1.4 AÑO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN.....	98
1.5 MESES DE SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO.....	99
1.6 ANTECEDENTES FAMILIARES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	100
1.7 TIPOS DE INTERFERÓN	101
1.8 NÚMERO DE BROTES EN LOS DOS AÑOS PREVIOS Y TRAS EL TRATAMIENTO ...	102
1.9 EDSS BASAL Y A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.....	104
1.10 FACTORES ASOCIADOS A CAMBIOS LIPÍDICOS EN LA MUESTRA	106
1.11. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES DE LA MUESTRA: TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL, ACIDO URICO, GOT Y GPT.....	107

CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS CON RESPUESTA FAVORABLE

AL TRATAMIENTO CON INTERFERON 111

2.1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES (FRACASO TERAPEÚTICO)	111
2.2. TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y TIEMPO HASTA EL FRACASO TERAPEÚTICO	112
2.3. EDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	113
2.4. TIPO DE INTERFERÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	115
2.5. RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE BROTES Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	116
2.6. CAUSA DE FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES RESPONDEDORES..	118
2.7. EDSS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	119
2.8. TOMA DE FÁRMACOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	121

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE LABORATORIO COMO PREDICTORES PRECOCES DE RESPUESTA A INTERFERON.....	123
3.1. TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON	123
3.1.1. Modificación de los triglicéridos secundaria al interferón.....	123
3.1.2. Diferencias en los triglicéridos entre respondedores y no respondedores, basales y tras el inicio del tratamiento con interferón	125
3.1.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de los triglicéridos inducida por interferón en los pacientes con EM.....	127
3.2. COLESTEROL Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON	130
3.2.1. Modificación del colesterol plasmático inducida por Interferón	130
3.2.2. Diferencias en el colesterol basal y tras el inicio del tratamiento con Interferón entre respondedores y no respondedores	132
3.2.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación del colesterol inducida por interferón en los pacientes con EM	134
3.3. ACIDO ÚRICO Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON	135
3.3.1. Modificación del Acido úrico plasmático inducido por el Interferón	135
3.3.2. Diferencias en el ácido úrico basal y tras el inicio del tratamiento con interferón entre respondedores y no respondedores.....	137
3.3.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación del ácido úrico inducida por Interferón en los pacientes con EM.....	139
3.4. GOT/AST Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON.	144
3.4.1. Modificación de la GOT plasmática inducida por el Interferón	144
3.4.2. Diferencias en la GOT basal y tras el inicio del tratamiento con Interferón entre respondedores y no respondedores	145
3.4.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de GOT inducida por Interferón en los pacientes con EM	147
3.5. GPT/ALT Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON	149
3.5.1. Modificación de la GPT plasmática inducida por el Interferón.....	149
3.5.2. Diferencias en la GPT basal y tras el inicio del tratamiento con Interferón entre respondedores y no respondedores.....	151
3.5.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de GPT inducida por Interferón en los pacientes con EM	153

DISCUSIÓN	157
1. INTRODUCCIÓN	159
2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA	159
2.1. EDAD.....	159
2.2. SEXO.....	160
2.3. ANTECEDENTES FAMILIARES	160
3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	161
3.1. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA EM HASTA EL TRATAMIENTO.....	161
3.2. TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA MUESTRA.....	162
3.2.1. Evolutivo	162
3.2.2. Hasta el evento.....	162
3.3. CAUSAS DE FIN DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	163
4. TRATAMIENTO CON INTERFERÓN	164
4.1. INTRODUCCIÓN.....	164
4.2. TIPO DE INTERFERON.....	164
4.2.1. Interferón beta 1b (Betaferon/Betaseron).....	164
4.2.2. Interferón beta 1a im (Abonex).....	165
4.2.3. Interferón beta 1a sc (Rebif 22 y Rebif 44).....	165
4.2.4. Diferente respuesta a los interferones.....	165
5. MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EM CON INTERFERON	165
5.1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	165
5.2. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE BROTES	166
5.3. DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE EDSS.....	167
6. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE RESPUESTA.....	169
6.1. TRIGLICÉRIDOS.....	169
6.1.1. Modificación de los triglicéridos secundaria al Interferón	169
6.1.2. Niveles plasmáticos de triglicéridos en respondedores y no respondedores	169
6.1.3. Correlación entre la variación de triglicéridos secundaria al Interferón y la respuesta a tratamiento	170
6.2. COLESTEROL.....	170
6.2.1. Modificación del colesterol secundaria al Interferón.....	170
6.2.2. Niveles plasmáticos de Colesterol en respondedores y no respondedores.....	170
6.2.3. Correlación entre la variación de colesterol secundaria al Interferón y la respuesta al tratamiento	171
6.3. ACIDO ÚRICO.....	171
6.4. GOT Y GPT	172

CONCLUSIONES	175
BIBLIOGRAFÍA	177

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1. CONCEPTO - DEFINICIÓN

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y adquirida que afecta al Sistema nervioso Central (SNC), que se caracteriza por la pérdida de mielina, la destrucción de los oligodendrocitos, la formación de procesos cicatriciales astrocíticos y un grado variable de lesión axonal. Las lesiones se diseminan a lo largo del SNC con predilección por la sustancia blanca periventricular, el nervio óptico, el tronco-cerebral y la médula espinal.

No está clara cual es su etiología aunque parecen existir factores genéticos, geográficos, inmunológicos y probablemente microbiológicos implicados en la misma (1).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La Esclerosis múltiple es la causa más frecuente de discapacidad neurológica no traumática en el adulto joven en Europa y Norteamérica (1).

1.2.1. Edad

La EM típicamente comienza en la segunda o tercera década de la vida (2). Con una edad media de debut en torno a los 30 años (3). Aunque es extremadamente infrecuente hay casos descritos en la literatura de debut desde los dos años de edad hasta el octavo decenio de la vida (1).

1.2.2. Sexo

La EM predomina en el sexo femenino con una ratio aproximadamente de 2:1 (2); Esta ratio se ha incrementado en las últimas 5 décadas pasando de 1,4 en 1955 a 2,3 en el 2000 (4).

1.2.3. Prevalencia

La prevalencia de la Esclerosis Múltiple varía considerablemente alrededor del mundo. Kurtzke clasificó en 1991 tres zonas de riesgo según la prevalencia de la enfermedad (5): Alta prevalencia por encima de 30 casos por cada 100.000 habitantes, media de 5 a 30 casos por 100.000 habitantes y baja frecuencia por debajo de 5 casos por cada 100.000 habitantes. En general la prevalencia aumenta con la latitud aunque existen excepciones, como los esquimales de Alaska en los que es rara la EM en comparación con sujetos de raza blanca que viven en latitudes similares. En estudios recientes de incidencia de EM este incremento de la misma según la latitud está disminuyendo (4). El área de alta prevalencia incluye la mayoría de Europa, Israel, Canadá (6), el norte de los Estados Unidos, el sureste de Australia y Nueva Zelanda y la mayor parte del este de Rusia; Áreas de media frecuencia son el sur de Estados Unidos, la mayoría de Australia, el sur de África, el sur del

Mediterráneo, Siberia y Ucrania y áreas de Latinoamérica. El área de prevalencia menor de 5 casos por cada 100.000 habitantes incluye el resto de Asia, África y el norte de Sudamérica (7,8).

Existe una tendencia hacia el incremento de la prevalencia y la incidencia de la EM, este incremento es particularmente acusado en el sur de Europa (9). Algunos estudios sugieren que quizá pudiera explicarse este incremento global por la mejora en los métodos de diagnóstico (1,2) y la existencia de muchos casos “leves” que no se hubieran diagnosticado previamente. Sin embargo existen áreas del norte de Europa en las que la incidencia ha disminuido (2) (este descenso suele observarse en áreas de alta prevalencia).

La prevalencia media de EM en Europa (10) durante las tres últimas décadas es de 83 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor la de los países del norte de Europa.

En España la tasa de prevalencia se sitúa entre 40,3 y 77,5 por 100.000 habitantes según los últimos estudios epidemiológicos (11-19).

1.2.4. Incidencia

Estudios realizados en nuestro medio muestran una tasa de incidencia media de EM que oscila desde 2,2 casos por 100.000 habitantes y año en Teruel hasta los 4,1 casos por 100.000 habitantes y año en Las Palmas de Gran Canaria (11-19).

La incidencia española es ligeramente menor que la media Europea que se sitúa en los 4,3 casos por 100.000 habitantes y año (10), y similar a la de los países del Mediterráneo excepto áreas como Sicilia. En esta isla se ha observado en los últimos 30 años un incremento de la tasa de incidencia que ha pasado de 2,3 a 9,2 casos por 100.000 habitantes y año, convirtiéndose en una zona de muy alto riesgo de EM.

Existen otros ejemplos de variación de la incidencia de la EM a lo largo del tiempo en la misma zona geográfica; con aumento de la incidencia como en el condado de Hordaland, Noruega, que pasó de una incidencia durante el período de 1953-1957 de 1,7 casos por 100.000 habitantes y año a una incidencia de 3,2 en el período de 1983-1987 (20). Y otros por el contrario en los que la incidencia ha disminuido con el tiempo, así en la región de Gothenburg, Suecia, se pasó de una incidencia de 4,3 en el período de 1960-1964 a una incidencia de 2 casos por 100.000 habitantes y año de 1984-1988 (21).

1.3. ETIOLOGÍA

1.3.1. Susceptibilidad Genética.

1.3.1.1. Susceptibilidad racial.

Diversos estudios han permitido establecer la existencia de susceptibilidad racial. Así lo apoya la alta prevalencia de la enfermedad en la raza blanca, especialmente en individuos con antecedentes de origen escandinavo (22), la extrema rareza en los negros de África (23), la baja prevalencia de la EM en Japón, China y Corea (24, 25, 26), y la ausencia de la enfermedad en indios de América del Norte y del Sur, gitanos de Hungría, isleños del Pacífico, maoríes de Nueva Zelanda y aborígenes de Australia (27). Poser sugirió que la enfermedad pudo haberse introducido en varias zonas del mundo a través de los vikingos y sus descendientes (28).

1.3.1.2. Estudios de gemelos y predisposición familiar.

Los estudios demuestran que la media de concordancia del 31% entre gemelos monocigotos es aproximadamente seis veces la media que hay entre gemelos dicigotos, aproximadamente un 5% (29). Se sospecha que la EM es una enfermedad multigénica con un componente importante de interacción genética y ambiental que explicaría el gran número de gemelos monocigotos discordantes (30,31). El riesgo absoluto de padecer la enfermedad un familiar de primer grado de un paciente con EM es menor al 5%. Sin embargo, el riesgo en estos familiares de primer grado es de 20 a 40 veces mayor que el de la población general (32).

1.3.1.3. HLA y predisposición a esclerosis múltiple.

Los estudios genéticos de ligamiento y asociación han identificado como determinante genético para la EM al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II, en particular el alelo DR 2 y su correspondiente haplotipo DR15-DQ6, que en términos genómicos corresponde a (DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602) (33-34-35-36).

Aparte de la región HLA, algunos estudios han identificado otros genes que incluyen la región de la cadena del receptor de la célula T (RCT) en el cromosoma 7, el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 19 y un gen ligado a la proteína básica de la mielina en el cromosoma 18 (37).

Así mismo, en el GAMES: proyecto para el Análisis Genético de la Esclerosis Múltiple en europeos, se ha demostrado asociación entre tres marcadores genotípicos no asociados al CMH: D11S1986, D19S552 y D20S894 y la Esclerosis Múltiple y una más modesta entre

los haplotipos JAG1 en el cromosoma 20p.12.2 y el POU2AF1 en el cromosoma 11q23.1(38).

Por otro lado en un estudio realizado por Pina y cols. (36) en nuestra Comunidad Autónoma se observó un posible efecto protector del alelo DR 1, no encontrándose en ningún paciente con EM de este estudio y si en un 20% de los controles.

1.3.2. Factores ambientales.

1.3.2.1. Generalidades.

A través de los estudios de migraciones, se ha intentado aclarar el posible efecto medioambiental en la susceptibilidad a padecer EM (39). Actualmente se acepta que la esclerosis múltiple se adquiere durante un periodo crítico anterior a la pubertad y que las personas que emigran desde países de alta prevalencia a aquellos de baja prevalencia llevan con ellos el alto riesgo de padecer la enfermedad si emigran después de la pubertad, mientras que aquellos que emigran antes de la pubertad, adquieren el bajo riesgo del país de destino (40-41). Por otro lado, los hijos de estos emigrantes a países de alta frecuencia, presentan la misma prevalencia que sus vecinos indígenas (42).

Otro de los hallazgos epidemiológicos que apoyaría la existencia de un factor ambiental en la patogenia de la EM, es la producción de epidemias (43,44,45). Kurtzke y cols. (43) defienden la existencia de tres epidemias sucesivas en las islas Faroe entre 1943 y 1973, con 20, 9 y 3 casos respectivamente, y establecen una relación con la invasión de las tropas británicas en la segunda guerra mundial. Sin embargo este hecho no ha sido aceptado por otros autores (46).

En 1993 Kurtzke y cols (44) notificaron la existencia de una nueva epidemia en las Islas Faroe, reafirmando su hipótesis sobre la existencia de un "factor infeccioso exógeno".

1.3.2.2. Virus y EM.

Las evidencias de una causa vírica son indirectas, ya que no se ha logrado aislar de forma reproducible ningún virus, ni partículas víricas en el tejido cerebral de estos enfermos. Algunos de los virus que han sido implicados en la etiología de la EM incluyen: virus del sarampión, virus de la varicela zóster, herpes simple, Epstein-Barr, herpes humano 6, HTLV-1, virus del moquillo canino, coronavirus, etc. (47-48).

En últimos trabajos se ha logrado aislar DNA del virus Varicela-Zóster, durante las fases activas de la EM, en LCR y células mononucleares de sangre periférica a niveles 542 veces

superiores que en fases de remisión (49), lo que apoyaría la participación vírica en la etiología de la EM. También apoya esta teoría la presencia en estudios postmortem de evidencias de infección por virus EB en infiltrados de células B cerebrales en prácticamente el 100% (21 de 22) de los casos estudiados de la serie de EM. (50)

1.3.2.3. Tabaco y Esclerosis Múltiple.

En los últimos años varios estudios han relacionado el ser fumador con aumento del riesgo de padecer EM (51). Sundström y cols. realizaron un trabajo consistente en medir un metabolito de nicotina en orina, la cotinina, y hallaron un aumento del riesgo relativo de padecer la enfermedad cuando este es alto, sobre todo en mujeres, en hombres el riesgo relativo es bajo y no significativo (52). También se ha objetivado un peor pronóstico de la enfermedad e Incluso existen estudios en los que se demuestra un mayor riesgo de padecer la enfermedad si se es fumador pasivo en la infancia (53).

1.3.2.4. Vitamina D y Esclerosis Múltiple.

La prevalencia de la Esclerosis Múltiple se incrementa con la latitud. De esta observación se podría inferir un efecto protector de la exposición a la luz solar frente a la EM; así como un déficit de vitamina D, conforme nos alejamos del ecuador, favorecería la aparición de la enfermedad.

La vitamina D es importante en el metabolismo óseo y puede regular la proliferación y diferenciación celular, así como la apoptosis y regulación inmune en células como los linfocitos T helper y las células dendríticas (54). Evidencias procedentes de la encefalomiелitis experimental autoinmune y estudios prospectivos en EM sugieren un importante papel de la vitamina D como un factor ambiental modificable en EM (54). Los suplementos diarios de vitamina D están también asociados con una reducción del riesgo de EM (55).

1.4. PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.4.1. Introducción.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante adquirida del SNC cuya etiología y patogenia son desconocidas. La hipótesis patogénica más aceptada es que la exposición a factores ambientales desconocidos (virus, alérgenos, tabaco, déficit de vitamina D, etc...), desencadenaría una respuesta de tipo autoinmune, en individuos genéticamente predispuestos. Esta respuesta será, en última instancia, la responsable de la inflamación y desmielinización característica de la enfermedad.

Hasta hace poco se creía que únicamente se afectaba en la EM la sustancia blanca, así las placas de desmielinización vistas en la RMN traducían las lesiones a éste nivel. Recientemente se ha evidenciado en varios estudios anatómo-patológicos y por RMN que la sustancia gris y la sustancia blanca sin aparentes placas también son anormales, aunque se desconoce el mecanismo por el cual se produce éste daño. Se baraja la teoría de la existencia de, al menos, dos mecanismos patogénicos que conformarían por un lado las placas desmielinizantes y, por el otro, el daño celular difuso de la EM (56).

La incidencia de lesiones corticales cerebrales ha sido descrita en varios estudios como el de Brownell and Hughes (57) en el que el 26% de las lesiones cerebrales en la EM se encuentran en la sustancia gris. De estas lesiones el 65% están córtico-subcorticales, en la unión de la sustancia blanca con la sustancia gris (tipo I), el 15% inmersas en la sustancia gris (tipo II) y el 19% en el córtex cerebral (tipo III). Estas lesiones explicarían síntomas neurológicos que no se correlacionan con las lesiones halladas en la sustancia blanca. En las lesiones de la sustancia gris se observan menos células inflamatorias que en las lesiones de la sustancia blanca, lo que sugiere una diferente movilización de los leucocitos en el córtex y en la sustancia blanca. También se las considera responsables en gran parte del deterioro cognitivo que acompaña a la EM (58).

El papel de la mediación autoinmune en la EM, viene determinado por el hallazgo en las lesiones de EM de infiltrados inflamatorios perivasculares, a expensas sobre todo de linfocitos y monocitos. Entre los linfocitos presentes en el SNC de los pacientes con EM predominan los linfocitos CD4+, sin embargo los CD8+ y los linfocitos B, también aparecen en estas lesiones con un papel cada vez más preponderante (59).

En la última década se está atribuyendo una mayor importancia a la participación de los linfocitos CD8+ en la neuropatogenia de la enfermedad; habiéndose demostrado ser en

diversos estudios la mayor población de linfocitos en los infiltrados inflamatorios de la EM. También se ha probado in vitro su capacidad para producir daño axonal y neuronal (60).

En cuanto a los linfocitos B: producen autoanticuerpos, secretan citoquinas, dan lugar a células B con memoria que se replican clónicamente y a células plasmáticas con una larga vida media que hacen que se perpetúe la enfermedad con la constante producción de autoanticuerpos. Por otra parte, como células presentadoras de antígenos son las responsables de la activación de los linfocitos T (61).

También juegan un importante papel como células presentadoras de antígenos, activando a los linfocitos T, las células dendríticas. Estas células han sido demostradas en las lesiones de EM así como su anormal funcionamiento (62).

Clásicamente se ha considerado a la EM como una enfermedad mediada por linfocitos T. Así la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), modelo animal de la EM, puede ser transferida desde un animal a otro tras la inoculación de linfocitos T activados frente a antígenos de la mielina (63). Además en los pacientes con EM los linfocitos T reactivos (CD4+ y CD8+) frente a antígenos de la mielina están presentes en mayor grado que en los controles (64, 65) y las subpoblaciones de linfocitos T fluctúan con el curso clínico de la enfermedad (66).

Como marcadores de activación, se han encontrado niveles elevados de interleucina-2 (IL-2), del receptor soluble de la IL-2 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tanto en suero como en LCR de los pacientes con EM (67, 68).

El mecanismo por el cual los linfocitos T pasan selectivamente la barrera hematoencefálica es desconocido. Se han identificado diferentes tipos de moléculas que intervienen de forma crítica en el paso de leucocitos a través de la barrera endotelial: las moléculas de adhesión y las quimiocinas (69). Las moléculas de adhesión son receptores de superficie celular que están expresadas en las células endoteliales y en los leucocitos. Pueden mediar en la adhesión y también están implicadas en la señalización transmembrana y en la activación celular. Dentro de las moléculas de adhesión se encuentran las selectinas (E-selectina), las integrinas (VLA-4, LFA-1), las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3) y las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) (70).

La migración de los leucocitos a través de la barrera endotelial se lleva a cabo en varios pasos: los leucocitos interactúan con la superficie endotelial produciéndose una

deceleración de las células, seguida de una marginación y enrollamiento sobre la superficie luminal del vaso. Este proceso está mediado por las selectinas. En un segundo paso los leucocitos se unen de manera más estable a la superficie endotelial y comienza el proceso de “transmigración”. Este proceso se lleva a cabo por la unión de las integrinas con sus respectivos ligandos (ICAM-1 y VCAM-1) (37). Finalmente la “transmigración” requiere de la liberación por parte de los linfocitos de enzimas proteolíticas y glucolíticas para disolver las uniones endoteliales y los compartimentos de las membranas (69).

Las quimiocinas son una familia de péptidos que son producidos por macrófagos, la microglía y los astrocitos a nivel del SNC (71). Juegan un papel importante en el reclutamiento selectivo de ciertos tipos de células inflamatorias, siendo fundamentales para guiar las células inflamatorias desde el espacio perivascular al parénquima cerebral. Además estos péptidos intervienen en la amplificación de la reacción inflamatoria (72).

Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA de clase II y de moléculas coestimuladoras.

1.4.2. Antígeno

En la encefalomiелitis autoinmune experimental, la proteína básica de la mielina (PBM) es el antígeno que más fácilmente reproduce la desmielinización. Sin embargo el antígeno específico contra el que va dirigida la respuesta inmune en el caso de la EM, es desconocido. A pesar de la intensa búsqueda de autoantígenos, la mayoría proteínas mielínicas, ninguno ha demostrado ser el antígeno diana. Se ha observado una mayor frecuencia de células T reactivas para la PBM y la proteína proteolípídica (PLP) en pacientes con EM en comparación con los controles, además de una acumulación de estas células en el LCR (64,73).

También se ha detectado aumento de células T reactivas para la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) en pacientes con EM (74). Otros estudios identificaron otro antígeno relacionado con la mielina, la α B-cristalina (75).

Las dificultades en la identificación del antígeno, han llevado a plantear a algunos autores la hipótesis de que la enfermedad no se provoca directamente por un antígeno del SNC, sino, más bien, por una reacción cruzada a antígenos de microorganismos, probablemente víricos (47).

1.4.3. Desmielinización.

La desmielinización puede producirse, tanto por mecanismos celulares, como por mecanismos humorales, aunque el mecanismo preciso sigue siendo desconocido. Un linfocito T activado puede dañar directamente el oligodendrocito o su mielina. Las células T también reclutan y estimulan a las células microgliales y está demostrado que estas células atacan a la mielina en las placas de EM. Las células de la microglía expresan tanto antígenos HLA clase I como II y tienen receptores de citocinas, complemento y Fc de las inmunoglobulinas. Los linfocitos T activados liberan citocinas y mediadores que sirven para perpetuar el ataque inmunológico, entre ellas una de las más potentes es la IL-17, producida por los linfocitos CD4+ Th17, que es potenciada por las enzimas dipeptidil-peptidasa IV (CD26) y aminopeptidasa N (CD13) a través de la inhibición de la citosina supresora TGF-beta 1 (76). Además las células T gamma-delta, que no están restringidas por los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), tienen una actividad citolítica directa y pudieran ser responsables de la lisis de los oligodendrocitos (77).

Así mismo, la desmielinización puede ocurrir por un daño inducido por factores solubles en el curso de la reacción inflamatoria. Así, el TNF- α es liberado por las células T activadas y se encuentra en concentraciones elevadas en las placas de EM (78). La concentración de TNF- α en el LCR de pacientes con EM se ha correlacionado con la progresión y severidad de la enfermedad (79).

Los linfocitos T activados producen TNF- β . Se ha observado que el TNF- β induce apoptosis en cultivos de oligodendrocitos y está presente en concentraciones elevadas en las lesiones de EM (80). Igualmente se ha observado que las perforinas, otro de los factores solubles producidos por linfocitos T activados, pueden dañar de forma reversible a los oligodendrocitos en cultivo (81). El factor inhibidor de la migración de los macrófagos es otra de las linfocinas producidas por los linfocitos T que actúa como factor regulador de la respuesta inflamatoria (82).

Los macrófagos activados también producen sustancias potencialmente tóxicas, como proteasas, radicales libres, óxido nítrico y otras citocinas, que podrían desempeñar un papel en la desmielinización.

El papel de las células B y la producción de anticuerpos es importante en la patogenia de la EM. Los linfocitos B penetran al SNC a través de la BHE dañada y esta ruptura de la BHE permite la circulación de anticuerpos. Se ha observado mediante el análisis de las placas de EM, la existencia de anticuerpos dirigidos contra la PBM, PLP y MOG (83). Los anticuerpos

podrían producir la desmielinización mediante la activación del complemento. En este sentido, se ha observado que si se añade complemento a un cultivo de microglía y oligodendrocitos, se estimula la fagocitosis por parte de la microglía activada (84).

1.4.4. Remielinización.

La remielinización de las placas agudas da lugar a la formación de “placas sombreadas” compuestas por axones rodeados de unas finas vainas de mielina (85).

La remielinización se realiza fundamentalmente a partir de células progenitoras del oligodendrocito (O-2A), que aparecen en número elevado rodeando las lesiones de desmielinización. En la EM la remielinización es incompleta y pudiera deberse a la disminución de células precursoras O-2A tras ataques repetidos o a la falta de factores de crecimiento específicos. La hiperplasia astrocitaria, presente en las lesiones de EM, podría inhibir la migración de las células O-2A y como consecuencia la remielinización (86).

1.4.5. Estadios de la actividad de desmielinización-remielinización.

Desde el punto de vista histológico, se distinguen cinco etapas diferentes de actividad de acuerdo con la presencia de productos de degradación de la mielina en el citoplasma de los macrófagos y la expresión de los antígenos de activación de los macrófagos (87).

1. Lesiones activas en estadio temprano: los macrófagos se acumulan en los bordes de la placa y contienen productos de degradación de la mielina que muestran inmunorreactividad para todas las proteínas de la mielina. Los macrófagos expresan marcadores de fase aguda MRP14 y 27E10.
2. Lesiones activas tardías: los macrófagos infiltran la lesión difusamente y contienen productos de degradación de la mielina con inmunorreactividad para la PBM y PPL, pero no para la GMO. Los macrófagos expresan el marcador de fase aguda 27E10.
3. Lesiones inactivas y desmielinizadas: los macrófagos son numerosos y contienen vacuolas vacías o material PAS Positivo. En estas lesiones hay ausencia de mielina y los macrófagos no expresan antígenos de activación.
4. Lesiones de remielinización tempranas: los macrófagos están presentes y en su citoplasma se encuentran vacuolas vacías y material PAS positivo. Aparecen grupos de axones rodeados de vainas de mielina delgadas e irregularmente formadas.
5. Lesiones de remielinización tardía: aparecen axones rodeados de delgadas vainas de mielina e importante gliosis. La presencia de macrófagos es escasa.

1.4.6. Citocinas y esclerosis múltiple.

Las células inmunes se comunican entre ellas por contacto célula-célula o por medio de moléculas solubles. Dentro de las moléculas solubles se encuentran las citocinas. Las células T cooperadoras 1 (Th1) segregan IL-2, linfotóxina (LT- α ó TNF- β) e IFN-gamma, en tanto que los linfocitos T cooperadores 2 (Th2) producen IL-4, IL-5 e IL-10. Las citocinas procedentes de los linfocitos Th1 ocupan un lugar prominente en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio, mediante la activación de macrófagos que segregan citocinas inflamatorias primarias (IL-1, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e IL-6), pero también regulando la hipersensibilidad retardada y la síntesis de IgG1. De manera contraria, las citocinas procedentes de los linfocitos Th2, desempeñan una actividad fundamental en relación con la hipersensibilidad de tipo inmediata y en la regulación descendente de las respuestas inflamatorias mediante la inhibición de la secreción de citocinas inflamatorias primarias (88).

Se sabe que las citocinas proinflamatorias: IL-2, TNF- β e IFN- γ , inducen un aumento de expresión de las moléculas de adhesión endotelial, favoreciendo el paso de leucocitos al SNC (37).

Al TNF- α , TNF- β y al IFN-gamma se les ha atribuido un papel en la patogenia de la EM a través de diferentes mecanismos: daño directo sobre los oligodendrocitos y la mielina, estimulación de macrófagos, inducción de las moléculas de adhesión y regulación positiva de las moléculas HLA-II favoreciendo la presentación antigénica. Además, el TNF- α , y el TNF- β se han encontrado en lesiones de EM y en el LCR de pacientes con EM activa (79, 89).

En cuanto al efecto promotor del IFN-gamma en la EM, se sabe que existe un gran número de células secretoras de IFN-gamma en el LCR de pacientes con EM y un aumento de células que expresan RNA mensajero para esta citosina, en sangre periférica y en LCR (90). El tratamiento con interferón gamma en pacientes con EM exacerba la enfermedad (91). Otras citosinas como el TGF- β y la IL-10 están aumentadas en pacientes cuya enfermedad está estable o en remisión (92), mientras que pacientes con enfermedad más severa muestran una menor expresión de estas citocinas (90).

1.4.7. Daño axonal en la EM.

Clásicamente se ha considerado que el axón se afectaba en etapas tardías de la enfermedad o en formas muy agudas donde había una importante lesión del tejido nervioso. Ferguson y cols. (93), demostraron mediante técnicas inmunocitoquímicas, que en lesiones agudas y en los bordes activos de lesiones menos agudas de EM, existía un depósito de la proteína precursora de amiloide (PPA). La PPA es una proteína que se encuentra en las neuronas y es transportada a través del axón. Este depósito de PPA traduce una interrupción del flujo axonal normal en estas lesiones.

El estudio de Trapp y cols. (94), es indicativo también de que el daño axonal ocurre tempranamente en la evolución de la lesión y de que se produce transección axonal completa. Así demostraron la existencia de daño estructural del axón, con formación de ovoides y degeneración walleriana en las lesiones desmielinizadas. Estos autores, postulan que el daño axonal sería el resultado de la actividad inflamatoria en la placa de desmielinización, apoyando la teoría clásica del daño inicial de la mielina.

Mediante la espectroscopia por RM (ERM), se ha observado una disminución de N-acetil-aspartato (NAA), (un marcador neuronal específico) en pacientes con EM. En un grupo de pacientes con EM con trastornos cerebelosos, la ERM de la sustancia blanca cerebelosa mostró una disminución altamente significativa en la concentración de N-acetil-aspartato (NAA), en comparación con un grupo de pacientes con EM con afectación cerebelosa mínima o ausente y con un control sano (95).

Varios estudios han permitido observar una reducción en la señal de NAA en la sustancia blanca de apariencia normal en pacientes con EM (96,97).

Las observaciones de Ferguson y cols. y las de Trapp y cols. acerca de que ocurre daño axonal en las zonas de inflamación y la evidencia procedente de estudios de ERM, ponen de manifiesto que las placas de EM constituyen unas lesiones más destructivas de lo que en un principio se había pensado.

Los rasgos patológicos de la EM incluyen áreas de desmielinización, pérdida de oligodendrocitos y degeneración axonal. Según Trapp y cols. (98), las causas patológicas de la discapacidad neurológica en los pacientes con EM, son por una parte los episodios de desmielinización inflamatoria que revierten con la resolución del edema y la inflamación produciéndose remielinización y reorganización de los canales del sodio en los axones desmielinizados, y por otra parte, la lesión axonal. Esta lesión aparece al inicio de la enfermedad pero es clínicamente silente porque el SNC es capaz de compensar

funcionalmente la pérdida neuronal hasta alcanzar un umbral, en el cual los pacientes con EM, entrarían en un estadio secundario progresivo e irreversible.

1.4.8. Células Tregs

Cada vez se atribuye un papel más importante a las células T reguladoras (Tregs). Nuestro sistema inmune es el responsable de la seguridad de nuestro organismo evitando la invasión del mismo por microorganismos o patógenos, destruyendo las células infectadas y minimizando los daños colaterales en el organismo. Éstas células son las encargadas del equilibrio entre inmunidad y tolerancia. En condiciones normales estas células regulan la respuesta inmune y previenen las reacciones autoinmunes; cuando se produce una alteración en el número o la función de las mismas dan lugar a una disminución de la actividad del sistema inmunitario (aparición de tumores o infecciones) o a enfermedades autoinmunes por aumento de la inmunidad como en la Esclerosis Múltiple (99). Por ejemplo, Las células reguladoras Tr1 que producen IL-10, una potente citoquina antiinflamatoria, son inducidas por la molécula reguladora CD46, la cual se ha visto está disminuida en la EM, disminuyendo las Células Tregs (100).

1.5. CLINICA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE.

1.5.1. Clasificación clínica de la EM según su perfil evolutivo.

Clásicamente se han establecido tres perfiles evolutivos de la EM: la forma remitente-recurrente (RR), la forma secundaria progresiva (SP) y la forma progresiva-primaria.

En 1996, Lublin y cols, publicaron los resultados sobre la clasificación de la EM según su perfil evolutivo, en base al consenso al que llegó un grupo de expertos. En este trabajo se sentaron los criterios de definición de cada una de las formas evolutivas anteriormente descritas y se describió una nueva forma evolutiva: la forma progresiva-recurrente (PR) (101).

EM Remitente-Recurrente (RR). Se caracteriza por la aparición de brotes con recuperación completa o con secuelas y déficit residual tras la recuperación. Los periodos entre las recaídas se caracterizan por ausencia de progresión.

EM Primaria-Progresiva (PP). El curso de la enfermedad es progresivo desde el inicio. Ocasionalmente, puede haber fases de estabilización y de leve mejoría.

EM Secundaria-Progresiva (SP). Se caracteriza por un curso inicial remitente- recurrente, seguido por progresión. Esta progresión puede cursar con brotes y mínima remisión tras el brote.

EM Progresiva-Recurrente (PR). Esta forma de EM se caracteriza por ser progresiva desde el inicio, con claras exacerbaciones agudas, con o sin completa recuperación de las mismas y con periodos entre recaídas caracterizados por la progresión de la discapacidad. Algunos autores no han encontrado diferencias en la forma progresiva-recurrente (PR) en cuanto a la evolución y supervivencia a largo plazo, cuando se la compara con la enfermedad primariamente progresiva (sin recaídas) (102).

Aparte de la clasificación en función del perfil temporal y las posibles combinaciones de recaída, remisión y progresión, se acepta el uso de términos en relación con la gravedad clínica. Así, existiría un grupo de pacientes, que constituye entre el 10% y el 15%, que padecen EM benigna, que se caracteriza porque el paciente permanece completamente funcional en todos los sistemas neurológicos 15 años después del inicio de la enfermedad. Por otra parte, la EM Maligna, se caracteriza por un curso rápidamente progresivo, que provoca una discapacidad significativa, en múltiples sistemas neurológicos o a la muerte poco tiempo después del inicio de la enfermedad.

En lo que respecta a la evolución, aproximadamente un 85% de los pacientes con EM padecen ataques, en particular al inicio de la enfermedad, con bastante buena recuperación y déficit mínimo (forma RR). A lo largo de los años, un porcentaje importante de pacientes muestran un curso progresivo con menos exacerbaciones y un empeoramiento gradual de la incapacidad (SP). Así, se ha estimado que cerca del 40% de los pacientes con EM forma remitente-recurrente de inicio, desarrollan progresión secundaria a los 10 años de evolución y más del 88% de los enfermos después de 25 años de evolución (103).

Entre el 15 y el 20 % de los pacientes presentan la forma progresiva desde el inicio (PP), desarrollando un empeoramiento gradual de la discapacidad (104).

1.5.2. Manifestaciones clínicas de la EM.

Los síntomas y la evolución clínica de la EM son muy variables y ninguna de sus manifestaciones clínicas es patognomónica. Los síntomas y signos de la EM son consecuencia de la desmielinización del SNC. La desmielinización inflamatoria interrumpe la conducción y, en consecuencia, la función nerviosa.

El comienzo clínico de la EM viene definido por la aparición del primer síntoma atribuible a la enfermedad. Casi todos los síntomas son focales y representan la inflamación de una vía o fascículo específicos en el SNC, rara vez aparecen síntomas difusos no localizados.

Una característica de la EM es la tendencia de los síntomas iniciales a desaparecer pudiendo reaparecer de forma idéntica en recaídas ulteriores. En la EM puede presentarse cualquier manifestación clínica atribuible a una disfunción del SNC.

En general, los síntomas y signos neurológicos que aparecen al inicio de la enfermedad, suelen presentarse de forma abrupta en minutos u horas y generalmente desaparecen en horas, días o semanas (ataque/remisión), y con frecuencia son consecuencia de una lesión única (afectación de nervio óptico, de tronco cerebral, medula espinal, etc.).

1.5.2.1. Clínica motora.

La aparición de los síntomas motores puede ser aguda o más frecuentemente subaguda. Puede ser leve, manifestándose únicamente ante el esfuerzo, a lo largo del día o ante incrementos de la temperatura ambiente; o más intensa impidiendo el uso de la extremidad afectada.

El patrón típico es debilidad asimétrica en una pierna y en la mano ipsilateral; no es frecuente la debilidad en un brazo sin algún grado de afectación de la pierna y casi nunca aparece debilidad severa bilateral en brazos, sin debilidad en las piernas (105).

Como síntoma de inicio aparece en un 9% de los pacientes de forma subaguda y de forma aguda en el 4% de los casos. A lo largo del curso de la enfermedad aparece debilidad en extremidades inferiores en el 90% de los pacientes, aparece espasticidad en el 50% y aumento de reflejos osteomusculares en el 90% de los casos (106,107,108). La espasticidad y el aumento de los reflejos son más pronunciados en las EEII que en las EESS (105).

1.5.2.2. Trastornos sensitivos.

En general, los trastornos sensitivos pueden afectar a cualquier parte del cuerpo y se puede afectar cualquier tipo de sensibilidad.

Los pacientes con enfermedad estabilizada casi siempre presentan alteraciones sensitivas, estas suelen ser relatadas como parestesias o disestesias y menos frecuentemente como hipoestesia (105).

En la exploración lo más frecuente es una disminución de la sensibilidad vibratoria en extremidades inferiores. Los trastornos sensitivos en extremidades aparecen al comienzo de la enfermedad en el 31% de los casos. La afectación sensitiva a nivel facial es menos frecuente en la fase inicial de la enfermedad (3%). En enfermos de larga evolución los trastornos sensitivos aparecen hasta en el 90% de los casos (106,107,108).

1.5.2.3. Disfunción de tronco cerebral y cerebelosa

La mayoría de los pacientes no presentan disfunción cerebelosa en fases iniciales de la enfermedad y además es infrecuente su aparición de forma aislada. Sin embargo es frecuente la aparición de síntomas y signos cerebelosos en formas severas ó en EM de larga evolución, apareciendo ataxia de tronco y ataxia de la marcha en el 50-80% de los pacientes (106,107,108). La afectación cerebelosa severa, es uno de los trastornos más discapacitantes de la EM (105).

De igual forma, los síntomas derivados de la afectación del tronco cerebral aparecen con mayor frecuencia en el caso de enfermedad de larga evolución que al inicio de la misma. La diplopia y el vértigo aparecen al inicio en un 7% y un 2% de los casos respectivamente, mientras que un 50% ó más de los pacientes presentan disartria, nistagmus y vértigo en casos evolucionados (106,107,108).

1.5.2.4. Sintomatología visual.

La pérdida de visión puede aparecer como síntoma de comienzo en el 16% de los casos y, a lo largo de la enfermedad en el 65% de los casos (106,107,108).

En líneas generales se puede afirmar que la neuritis óptica (NO) es en muchos pacientes la primera manifestación de EM y, que el factor pronóstico más importante para el desarrollo de una esclerosis clínicamente definida (EMCD), en estos casos, es la presencia de lesiones desmielinizantes en la RM cerebral (109,110,111). Sin embargo, una RM normal no implica que el paciente no pueda desarrollar un segundo brote y de hecho un 16% de los pacientes del estudio de Beck con NO y RM normal, desarrollaron EMCD (112).

En dos estudios realizados en nuestro medio (109,110) sobre el riesgo de desarrollar EM tras un brote aislado de NO, el 7,7% y el 14% de los pacientes respectivamente, desarrolló EM. El tiempo de seguimiento fue de 4,5 años en el primer estudio y de 29 meses en el segundo. En el estudio de Beck y cols., el 12,9% de los pacientes desarrollo EMCD tras 2 años de seguimiento y el 27% tras 5 años de seguimiento (113).

1.5.2.5. Alteraciones urinarias y sexuales de la EM.

La presencia de síntomas urinarios en los pacientes con EM, varía según las series entre un 46 y un 80% (114,115,116). Estos síntomas suelen aparecer en fases de estado y en fases avanzadas de la enfermedad y forman parte del complejo sintomático inicial en el 10% de los casos (116).

Dentro de las manifestaciones urinarias se distinguen dos grupos en función de que se trate de sintomatología irritativa u obstructiva. En general, son más frecuentes los síntomas irritativos (116,117) que los obstructivos.

Los síntomas más frecuentes son la urgencia y el aumento de la frecuencia miccional (polaquiuria), seguidos de la dificultad para iniciar la micción e incontinencia.

La alteración más frecuente en el estudio urodinámico de estos pacientes es la hiperreflexia del detrusor que aparece entre un 60% y un 91% (116,118), seguida por la hiporreflexia del detrusor.

Parece desprenderse de los diferentes trabajos que la EM puede repercutir de forma considerable en la actividad sexual de estos pacientes. En el caso de enfermedad avanzada aparecen trastornos sexuales, en el 50% en el caso de las mujeres y en el 75% de los varones (116,117,118).

En la serie de Burguera y cols. (116), solo un 39% de los pacientes mantenía una actividad sexual similar a la previa a la aparición de la enfermedad y un 31% no mantenía ninguna actividad sexual. La impotencia puede aparecer del 8% hasta el 63% (119,120) de los casos y la aneyaculación desde el 30% hasta el 44% según las series (116,120).

1.5.2.6. Síntomas y signos paroxísticos.

Los pacientes con EM pueden presentar síntomas transitorios que constituyen los llamados síndromes paroxísticos y se han atribuido a lesiones del tronco-cerebral y de la medula espinal.

Estos síntomas son generalmente intensos, duran segundos o minutos y son de carácter estereotipado. A menudo aparecen durante días o semanas, de forma agrupada y posteriormente se resuelven de forma espontánea. No se producen alteraciones en el nivel de conciencia y el EEG durante los episodios es normal. Es importante el saber identificarlos, porque pueden producir un importante malestar o discomfort en el paciente y la mayoría responden a terapia antiepiléptica (105).

Los más frecuentes son disartria y ataxia, dolor paroxístico y disestesias en una extremidad, visión de luces centelleantes, pérdida transitoria de visión, prurito paroxístico, crisis tónicas, neuralgia del trigémino y signo de Lhermitte.

El fenómeno de Uhthoff consiste en el empeoramiento transitorio de cualquier síntoma neurológico que depende de una placa de desmielinización tras realización de ejercicio y producción de calor corporal o fiebre, y parece ser debido a un incremento de la temperatura en la conducción nerviosa.

1.5.2.7. Trastornos neuropsicológicos en la EM.

Se estima que los trastornos cognitivos, aparecen en el 45 al 65% de los pacientes con EM (121,122,123). El principal patrón de afectación neuropsicológica se caracteriza por la afectación de la memoria, en particular la memoria reciente, déficits de atención, alteraciones de la percepción visuo-espacial, enlentecimiento en el procesamiento de la información y dificultades en el razonamiento abstracto; en menor medida, se encuentran afectadas la inteligencia, ciertas áreas de la memoria (memoria remota) y el lenguaje (121). La presencia de alteraciones del lenguaje no es frecuente, excepto en pacientes con mayor grado de afectación, en los que aparecen descritos trastornos en la denominación y comprensión del lenguaje (124).

No se ha encontrado relación de los trastornos cognitivos con la duración de la enfermedad, depresión, curso de la enfermedad, ni con el tratamiento farmacológico (121).

Rao y cols. (125), estudiaron la correlación entre la realización de pruebas neuropsicológicas y el área lesional cerebral total en 53 pacientes con EM. Estos autores

encontraron que el área lesional total era un buen predictor de la disfunción cognitiva, en particular con mediciones de memoria reciente, razonamiento abstracto, lenguaje y la capacidad para la solución de problemas. Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores (126).

En conclusión, los trastornos cognitivos son frecuentes, afectan a la actividad social y laboral de los pacientes con EM y, en consecuencia, a su calidad de vida. Algunos autores sugieren que los déficits cognitivos son uno de los mayores determinantes de la calidad de vida de los pacientes con EM (127).

1.5.2.8. Trastornos psiquiátricos en la EM.

Los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la EM incluyen: depresión, labilidad emocional, euforia y con menor frecuencia trastorno bipolar y psicosis (105). Estos trastornos aparecen por lo general en EM de larga evolución. Algunos autores han encontrado síntomas depresivos en el 25-50% y trastorno bipolar en el 13-40% de los pacientes (106,107,108).

1.5.2.9. Fatiga y esclerosis múltiple.

La fatiga es una sensación de cansancio, de falta de energía, laxitud, etc., que experimentan la mayoría de los pacientes con EM (128,129,130). A menudo aparece de forma precoz tras el inicio de la enfermedad y persiste a lo largo del curso de la misma.

1.6. DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE.

El diagnóstico de la EM continúa siendo principalmente clínico y se basa en el análisis de las manifestaciones clínicas y en el curso evolutivo, pudiendo ser apoyado por determinadas pruebas complementarias. El diagnóstico de EM se basa en demostrar lesiones focales dispersas en el tiempo y en el espacio dentro del SNC y en descartar otros posibles diagnósticos.

1.6.1. Criterios de Schumacher.

Los criterios de Schumacher (131), fueron puestos en práctica para ser empleados en los ensayos terapéuticos y han sido ampliamente utilizados.

Clasifican a la EM, en clínicamente definida si se cumplen los siguientes criterios:

1. Brotes y remisiones con al menos dos episodios separados por un mes o curso progresivo con al menos 6 meses de duración.
2. Signos de lesiones en dos o más lugares diferentes del SNC.
3. Lesiones predominantemente en sustancia blanca.
4. Comienzo de la enfermedad entre los diez y cincuenta años.
5. No mejor explicación de la sintomatología por otros procesos.

1.6.2. Criterios de Poser.

1.6.2.1. Introducción.

Los criterios de Poser (132), han sido los criterios más utilizados. El protocolo diagnóstico, incluye datos clínicos y paraclínicos y establece diferentes niveles de certeza diagnóstica.

1.6.2.2. Conceptos terminológicos establecidos por Poser.

- Se considera **"brote"** a la aparición de uno o varios síntomas de disfunción neurológica, con o sin confirmación objetiva, que permanecen más de 24 horas, y **"remisión"** a la desaparición de los síntomas, signos o ambos durante al menos 24 horas. Para ser considerada significativa debe persistir como mínimo un mes.
- **"Evidencia clínica de la lesión"**, es la presencia de signos de disfunción neurológica, demostrables por la exploración. Se admite que estos signos sean retrospectivos, si fueron evidenciados por un explorador competente.
- **"Evidencia paraclínica de una lesión"**, es la demostración por medio de una o varias pruebas de una lesión en el SNC; esta lesión puede no producir signos de disfunción neurológica y puede no haber causado síntomas. Las pruebas admitidas como evidencia paraclínica son: el test del baño caliente, los potenciales evocados, diversas técnicas de neuroimagen y la valoración urológica realizada por un experto.
- **"Esclerosis Múltiple típica"**, la sintomatología que sugiera afectación de la sustancia gris, del sistema nervioso periférico (exceptuando nervios oculomotores, trigémino o facial) debe de ser excluida a la hora de establecer el diagnóstico de EM. La cefalea, crisis convulsivas, depresión, alteración del nivel de conciencia no deben en principio aceptarse como debidos a EM.
- **"Lesiones separadas"**, son los síntomas o signos que no pueden ser explicados por una lesión única. Solamente lesiones que implican a partes diferentes del SNC pueden ser consideradas como lesiones separadas.
- **"Soporte de laboratorio"**, este término sólo es aplicable a la aparición de bandas oligoclonales en LCR o incremento de producción intratecal de Ig.
- **"Edad"** La edad de aceptación de este protocolo diagnóstico incluye la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad entre los 10 y los 59 años.

1.6.2.3. Clasificación de la EM según Poser:

Esclerosis múltiple clínicamente definida:

1 Cuando ocurren dos brotes y dos evidencias clínicas.

2 Cuando ocurren dos brotes, una evidencia clínica de la lesión y una evidencia paraclínica de otra lesión separada.

Los dos brotes deben afectar a diferentes partes del SNC y estar separados en el tiempo por un mínimo de un mes de diferencia. Uno de los dos brotes debe afectar a una parte del SNC diferente a la demostrada por la evidencia clínica o paraclínica.

Esclerosis múltiple definida por laboratorio:

1 Dos brotes con una evidencia clínica o paraclínica de la lesión. Debe existir apoyo de laboratorio (producción intratecal de IgG y/o aparición de bandas oligoclonales en el LCR).

2 Un brote con dos evidencias clínicas de lesiones separadas. Debe existir apoyo de laboratorio.

3 Un brote con evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión diferente. Debe existir apoyo de laboratorio.

Esclerosis múltiple clínicamente probable:

1 Dos brotes y evidencia clínica de una lesión.

2 Un brote y evidencia clínica de dos lesiones separadas.

3 Un brote con evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada.

Esclerosis múltiple probable con ayuda de laboratorio:

1 Dos brotes y apoyo de laboratorio.

1.6.3. Criterios de Mc Donald

En el 2001 Mc Donald y col. (133) hicieron una actualización de los criterios diagnósticos de la EM que fueron revisados en el 2005 por Polman y cols (134), siendo en la actualidad los que se utilizan.

¿Qué es un brote?

- Trastorno neurológico compatible con EM
- Síntoma subjetivo referido por el paciente u observación objetivada por un médico.
- Duración mínima de 24 horas
- Excluidos pseudobrotos, episodios paroxísticos simples

Determinando el tiempo entre brotes

- 30 días entre el comienzo del evento 1 y el comienzo del evento 2

¿Cómo es una "Anormalidad" en pruebas paraclínicas determinadas?

A- Imágenes de Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Tres de cuatro:

- 1 lesión que se realce con Gadolinio (Gd) o 9 lesiones hiperintensas en T2 si ninguna lesión capta contraste.
- 1 lesión o más infratentorial
- 1 lesión o más yuxtacortical
- 3 lesiones o más periventriculares

(1 lesión de la médula espinal = 1 lesión cerebral)

B- Líquido cefalorraquídeo (LCR)

- Bandas oligoclonales IgG en LCR (y no en suero)
- o índice IgG elevado

C- Potenciales evocados (PE)

- Latencias demoradas pero con ondas de forma preservada

¿Qué evidencia provee la RMN de diseminación en tiempo?

Una lesión que refuerza con Gd demostrada en un estudio realizado por lo menos 3 meses después del comienzo del brote clínico en un sitio diferente del brote,

o

En ausencia de lesiones que refuerzan con Gd en el estudio a los 3 meses, el estudio después de 3 meses adicionales muestra lesiones con Gd o nuevas lesiones en T2.

Pasos para realizar el diagnóstico de EM	
Presentación Clínica	Datos adicionales necesarios
Al menos dos brotes y evidencia clínica de al menos dos lesiones	Ninguno; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM)
Dos brotes o más y evidencia clínica de una lesión	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diseminación en el espacio, demostrada por RMN ó ○ LCR positivo y 2 o más lesiones en la RMN ó ○ Esperar otro brote con una nueva localización.
Un brote y evidencia clínica de al menos dos lesiones.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diseminación en el tiempo demostrada por RMN ó ○ Esperar un segundo brote.
Un brote y evidencia clínica de una lesión (presentación monosintomática)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diseminación en el espacio demostrada por RMN ó ○ LCR positivo y al menos dos lesiones en la RMN y ○ Diseminación en el tiempo demostrada por RMN ó ○ Esperar un segundo brote.
Progresión neurológica insidiosa sugerente de EM progresiva primaria.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) ○ Y dos o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ RM cerebral positiva: 9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivos. ○ RM medular positiva (dos o más lesiones focales en T2) ○ LCR positivo.

1.6.4. Resonancia magnética y diagnóstico de EM.

Tanto las lesiones agudas como las lesiones crónicas de la EM, aparecen en resonancia magnética, como lesiones hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica. Generalmente se trata de lesiones bien circunscritas, redondeadas u ovoideas y su tamaño varía desde los pocos milímetros, hasta más de un cm. de diámetro. La confluencia de las lesiones da lugar a la aparición de áreas irregulares. Se ha observado la predilección de las lesiones de EM por ciertas regiones cerebrales, como son: la sustancia blanca periventricular incluyendo cuerpo calloso, regiones cortico-subcorticales y regiones infratentoriales.

En la fase aguda, alrededor de un 10-20% de las lesiones hiperintensas en T2, aparecen en secuencias en T1 como áreas de baja señal, en comparación con la sustancia blanca normal, probablemente en relación con el edema que puede acompañar a estas lesiones (135). La persistencia de lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros), refleja áreas de destrucción tisular severa.

La utilización de secuencias ponderadas en T1, combinadas con la administración de contraste paramagnético, permite identificar las lesiones que muestran actividad inflamatoria y que pueden considerarse agudas. Esto se demuestra mediante la observación de que la mayoría de las lesiones de nueva aparición, visibles en las secuencias potenciadas en T2, muestran inicialmente un realce en las secuencias potenciadas en T1 obtenidas tras la administración de contraste, lo cual traduce una alteración en la barrera hematoencefálica (BHE). Esta alteración de la BHE es reversible y no suele durar más de un mes, si bien en un 20% lo hace durante más tiempo e incluso el 5% persiste durante tres o cuatro meses (136). El estudio con secuencias T1 tras la administración de contraste, también permite ver que la actividad y progresión de la enfermedad existe, aún en fases de estabilidad clínica. Así la frecuencia de aparición de lesiones realizadas con contraste, es de 5 a 10 veces más elevada que el número de recaídas clínicas (137). A nivel de la médula espinal las lesiones de esclerosis múltiple son similares a las encontradas a nivel cerebral excepto por la ausencia de "agujeros negros". Existen multitud de procesos que pueden dar lugar a la aparición de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca cerebral en la RMN: trastornos hipóxico-isquémicos, vasculitis (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, etc.), enfermedades inflamatorias e infecciosas del SNC (enfermedad de Lyme, neurosarcoidosis, etc.), leucodistrofias y enfermedades tóxico-metabólicas, tumores cerebrales (linfoma, glioma) que pueden ser indistinguibles de la forma pseudotumoral de la EM, y otros.

Las diferencias en la distribución, forma y tamaño de las lesiones entre la EM y otras enfermedades, han llevado al desarrollo de criterios diagnósticos mediante RMN para la EM. Según los criterios de Paty y cols. (138), deben existir al menos cuatro lesiones de incremento de

señal ó tres lesiones de incremento de señal, pero una de ellas debe estar bordeando los ventrículos laterales. Según los criterios de Fazekas (139), deben existir al menos tres áreas de incremento de señal con al menos dos características, tamaño mayor de 5 mm y localización periventricular o localización infratentorial. Un estudio posterior de estos mismos autores (140), reflejó una especificidad del 96% de los criterios de Fazekas frente a un 92% de los de Paty, a costa de una menor sensibilidad (81% frente a 87%).

Barhkof y cols, desarrollaron un modelo que predice la probabilidad de EM clínicamente definida en pacientes con un primer episodio neurológico sugestivo de enfermedad desmielinizante. Esta probabilidad es del 80% si se cumplen los siguientes criterios: más de 9 lesiones en T2 ó al menos una lesión que se realiza con gadolinio (T1), al menos una lesión infratentorial, al menos una lesión yuxtacortical y al menos tres lesiones periventriculares(135).

1.6.5. Líquido cefalorraquídeo y diagnóstico de EM.

El estudio de LCR en los pacientes con EM, sirve para demostrar la existencia de alteraciones inmunológicas dentro del SNC, contribuyendo al apoyo diagnóstico y ayudando a descartar otras enfermedades neurológicas que entran dentro del diagnóstico diferencial.

El examen del LCR, ya sea por medio de análisis electroforético o del análisis cuantitativo de las concentraciones de IgG, tiene como objetivo la demostración de una síntesis de Inmunoglobulinas (Ig) en el SNC.

1.6.5.1. Producción intratecal de IgG.

Las inmunoglobulinas son sintetizadas por las células plasmáticas. En los sujetos sanos no existen células plasmáticas a nivel del SNC, por tanto, una concentración elevada de IgG en LCR puede ser el resultado de un aumento de concentración de IgG a nivel de suero y trasudado a SNC o bien, de una producción anormal a nivel del SNC (síntesis intratecal).

Se han propuesto diferentes índices y fórmulas que en relación a las concentraciones en LCR de albúmina (proteína exclusivamente sérica), estiman las concentraciones de IgG que tienen origen sérico y por exclusión aquéllas que tienen un origen local. Dentro de éstas las más utilizadas son: el índice de IgG, la fórmula de Tourtellotte y la fórmula de Reiber y Felgenhauer. La sensibilidad es similar, aproximadamente de un 92% en todos los casos y la correlación entre ellos es casi perfecta cuando la BHE está integra.

El cociente IgG/ albúmina en LCR señalaría una desproporción entre la IgG esperada, secundaria a trasudado y la producida en el SNC. El hecho de que esta proporción pudiera depender de los valores séricos, llevó a Tibbling y Link a describir un índice, al que se le denominó "índice de IgG "(141).

El Índice de IgG. es el resultado de la razón de dos cocientes: IgG LCR/ IgG suero, dividido por, albúmina LCR/ albúmina en suero. Un resultado mayor de 0.73 es anormal y está presente en el 92% de los pacientes con EM clínicamente definida (EMCD) (142). El índice de IgG ampliado o índice Öhman es una variante que parece tener mayor sensibilidad (143).

La posibilidad no sólo de detectar, sino de cuantificar la IgG procedente del LCR, llevó a varios grupos de investigación a proponer una serie de fórmulas, entre ellas:

Fórmula de Tourtellotte: esta fórmula, cuantifica la IgG intratecal en mg/día. Un resultado superior a 6mg/día es anormal y estaría presente en el 92% de los pacientes con EMCD (144,145).

Fórmula de Reiber v Felgenhauer: Reiber y Felgenhauer basándose en el descubrimiento de una relación no lineal entre IgG y albúmina, sobre todo cuando existe ruptura de BHE, proponen una nueva fórmula calculando la IgG local, producida en el interior de la BHE (IgG_Loc). Un valor superior a 0,1 mg/dl es anormal. Presenta una sensibilidad del 92% (146,147).

1.6.5.2. Bandas oligoclonales.

La presencia de bandas oligoclonales de IgG, es el hallazgo más frecuente en el LCR de los pacientes con EM. Cuando aparecen bandas oligoclonales únicamente en LCR ó bandas oligoclonales en LCR y en suero, pero en menor intensidad en suero que en LCR, indica síntesis intratecal de IgG. La aparición de una única banda oligoclonal en LCR diferente a las del suero se considera anormal (148).

La sensibilidad de la determinación de bandas oligoclonales depende de la técnica empleada. Las técnicas de isoelectroenfoque con inmunofijación con antisuero de cadenas gamma, han mostrado una sensibilidad del 94% y una especificidad de 96% (149).

El hallazgo de bandas oligoclonales IgM frente a lípidos de la mielina en LCR está relacionado con una forma más agresiva de EM, sin embargo las bandas IgM que no se relacionan con estos lípidos se observan en pacientes con EM de curso más benigno (150).

1.6.6. Potenciales evocados (PE).

Los potenciales evocados, han constituido una pieza clave para detectar lesiones silentes en el sistema nervioso central y por tanto para demostrar la diseminación espacial de la enfermedad. De esta forma han sido especialmente útiles en casos de afectación medular y en neuritis ópticas aisladas, donde la alteración de otros potenciales demostraba la multifocalidad del proceso. La utilización de los potenciales evocados se fundamenta en la capacidad de estas técnicas de medir la velocidad de conducción de las fibras nerviosas del SNC.

La EM produce una lesión desmielinizante que se traduce en los potenciales evocados por un retraso de las ondas evocadas. En la práctica habitual se utilizan los potenciales evocados trimodales que constan de: potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y potenciales evocados auditivos o tronculares (PEAT). La utilidad de los PE sería finalmente la búsqueda de lesiones en el SNC que no hayan provocado síntomas o signos neurológicos, con el fin de completar uno de los requisitos básicos para el diagnóstico de la EM: multifocalidad (151).

En el estudio realizado por Castilla y cols. (151) se observó que los PEV son los potenciales más útiles en el diagnóstico de la EM ya que son los que detectan más lesiones subclínicas (26,6%), frente a un 13,6% en el caso de PESS y frente a un 3,1% en el caso de los PEAT.

En una revisión de series, realizada por Chiapa y cols. (152), los PEV detectaron lesiones subclínicas en el 51%, frente a un 42% en el caso de los PESS y un 38% en el caso de los PEAT. De esta revisión se traduce que los PE están alterados en un alto porcentaje de los pacientes con EM clínicamente definida, así los PEV están alterados en el 85% de los casos, los PESS en el 77% de los casos y los PEAT en el 67%. En el estudio de Castilla y cols, también sobre pacientes con EM clínicamente definida, se encontró afectación de los PEV en el 60%, PESS 66,7% y PEAT en el 29,7%.

La introducción del método de estimulación magnética para el estudio de la vía motora central, mediante la obtención de potenciales evocados motores (PEM), ha abierto un nuevo camino en las investigaciones de muchas enfermedades que cursan con trastornos motores como es el caso de la EM. La sensibilidad varía según las diferentes series entre un 50% y un 83% (153,154).

1.7. FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA EN LA EM.

1.7.1. Factores pronósticos en la EM.

Se han relacionado con peor pronóstico de la EM:

- La edad de inicio tardía. (155-156).
- Sexo varón (157,156).
- Curso progresivo (156).
- La persistencia de secuelas tras el primer brote (155).
- El corto intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote (155,156).
- La clínica inicial de tipo motor y cerebelosa (158).
- La persistencia de las manifestaciones iniciales durante más de un año (158).
- El inicio polisintomático (157).
- El número de brotes durante los dos primeros años (155,156).
- La presencia de antecedentes familiares de EM (158).

1.7.2. Supervivencia en la EM.

La supervivencia media tras el diagnóstico es de unos 25-35 años y la reducción en expectativa de vida atribuible a la EM es de 7 años (159,160).

Parece que la supervivencia se relaciona con el grado de discapacidad física, así la expectativa de vida se estratificó según la incapacidad y mostró que la mayor frecuencia de mortalidad se observa en pacientes con incapacidad avanzada (EDSS superior a 7,5) (160). La causa de muerte se relacionó con complicaciones de la EM en aproximadamente el 50% de los casos. En estadios avanzados de la enfermedad, la neumonía asociada a la inmovilización es la causa más frecuente de muerte.

Los pacientes con EM presentan un riesgo mayor de suicidio que la población sin EM, en base a la alta prevalencia de depresión en estos pacientes (161,162).

1.8. CALIDAD DE VIDA Y EM.

La investigación en calidad de vida es útil para comprender las reacciones del paciente ante la enfermedad y para evaluar la eficacia de las decisiones terapéuticas.

La calidad de vida puede definirse como "la percepción y evaluación por el propio paciente del impacto que la enfermedad y sus consecuencias han supuesto en la merma de su vida diaria" (163). El concepto de calidad de vida es por tanto subjetivo e individual y está relacionado con multitud de factores personales y sociales. De este modo y dado que la evaluación clínica no puede valorar el impacto funcional, social y psicológico de la enfermedad se precisan instrumentos válidos de medida de calidad de vida.

Los instrumentos genéricos se consideran más apropiados para programas sanitarios, encuestas de salud general y comparación entre grupos diferentes.

Los instrumentos específicos están dirigidos hacia áreas concretas de interés para una determinada enfermedad o población. Su principal característica es la elevada especificidad y sensibilidad al cambio de las dimensiones que valoran, siendo aplicables a poblaciones o enfermedades muy concretas.

Algunos de los cuestionarios específicos más empleados sobre calidad de vida en EM son:

- Multiple Sclerosis Quality of Life (MSSQoL-54) (164),
- Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) (165),
- Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) (166).

El FAMS es un test de valoración funcional de la EM en el que se incluyen variables de calidad de vida. Está constituido por 59 ítems distribuidos en dominios relacionados con la movilidad, síntomas específicos, alteraciones emocionales, fatiga, aspectos sociales y familiares y es el único test de calidad de vida que ha sido validado en nuestro medio.

Como en otros aspectos de la esclerosis múltiple, la discapacidad producida por la propia enfermedad se ve agravada por factores sociales y sanitarios, como el alto nivel de desempleo y la presencia de barreras arquitectónicas que contribuyen a deteriorar la calidad de vida (167). La probabilidad de estar desempleado, en los pacientes con esclerosis múltiple, ha sido relacionada con el grado de discapacidad física, la edad en el momento del diagnóstico, la forma evolutiva, y con la duración de la enfermedad (168,169).

Un resultado común a todas las investigaciones es que la incapacidad física condiciona los problemas laborales, las relaciones sociales y familiares (170). Por tanto, cualquier intervención terapéutica que disminuya la actividad o retrase la progresión de la enfermedad y mejore el grado de discapacidad, conllevaría a una mejora teórica en el aspecto laboral, familiar y social de estos pacientes.

El tratamiento sintomático puede influir decisivamente en el control de factores tanto físicos como psicológicos. De la misma manera, los efectos adversos de los propios fármacos, pueden contribuir negativamente en la calidad de vida de algunos pacientes con EM(171).

1.9. ESCALAS DE VALORACIÓN EN LA EM.

En 1984 se publicó un registro mínimo de invalidez para la valoración de la EM mediante escalas. La finalidad de este trabajo fue la correcta valoración de la incapacidad del paciente y el grado de afectación social que la enfermedad produce, así como permitir la posibilidad de comparar diferentes series de pacientes con unos criterios objetivos y unificados (172).

Este sistema mínimo de invalidez incluye: para la valoración de la disfunción neurológica la escala de los sistemas funcionales y la escala ampliada de disfunción de Kurtzke (EDSS) (173); para la valoración de la incapacidad la escala de incapacidad (ISS) (174); y para la valoración de la invalidez la escala socioeconómica o escala de situación social (ESS) (175).

La escala de Kurtzke para la valoración de la disfunción neurológica, consta de dos escalas relacionadas entre sí. La escala de los sistemas funcionales consta de ocho apartados diferenciados (función piramidal, función cerebelosa, función de tronco-cerebral, funciones sensoriales, función intestinal y urinaria, función visual, funciones mentales y miscelánea).

Se puntúan desde 0 (sin afectación), hasta 5 ó 6 (máximo grado de afectación con relación al sistema que se puntúa).

- La escala de disfunción ampliada de Kurtzke (EDSS) consta de 20 grados (desde 0 que se corresponde con examen neurológico normal, hasta 10 que se corresponde con fallecimiento por EM) y la puntuación se establece cada 0.5 puntos. Entre 0 y 3,5 la puntuación del EDSS se obtiene de los resultados directos de los sistemas funcionales, mientras que a partir de 4 se refiere fundamentalmente a la capacidad de deambulación.
- La escala de valoración de incapacidad (ISS) consta de 16 ítems que hacen referencia a la capacidad del paciente para subir o bajar escaleras, de asearse, de deambular, de manejarse en el baño, de vestirse, de trasladarse en su domicilio, de alimentarse, así como a la valoración de la función intestinal, vesical, visual, sexual, auditiva, humor y

conducta, funciones mentales, fatiga y problemas médicos secundarios a la enfermedad y su relación con la incapacidad que provocan en el individuo. Las puntuaciones son de 0 (normal) a 4 (máxima afectación).

- La escala de valoración socio-económica o de la situación social (ESS) consta de un cuestionario con siete apartados diferentes: situación laboral, nivel económico, actividad social, capacidad de trasladarse (transporte público o privado), y necesidad de ayuda personal, cambios en la casa, y servicios sociales. Las puntuaciones van de 0 (normal) a 5 (máxima afectación).

Los sistemas funcionales y la escala ampliada de disfunción de Kurtzke (EDSS), son con mucho las escalas más utilizadas y aceptadas en la actualidad, habiéndose utilizado en multitud de ensayos clínicos y terapéuticos y estudios epidemiológicos.

CAPITULO 2. TRATAMIENTOS DE FONDO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.1. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA EM

Exentos de tratamiento curativo, el tratamiento actual de la EM se basa en el supuesto inmunopatogénico de la enfermedad. Dado que es una enfermedad que evoluciona en brotes y conlleva una disfunción neurológica residual, el tratamiento actual de la EM se compartimenta en actuaciones a tres niveles: tratamiento del brote agudo, de las disfunciones neurológicas secundarias y tratamiento de fondo.

2.1.1. Tratamiento del brote agudo

Actualmente la tendencia más habitual para el tratamiento de los brotes es el uso de glucocorticoides y la actitud más difundida es utilizar 6-metil-prednisolona intravenosa 500-1000 mg/día, durante 3-5 días. Es opcional continuar con corticoides por vía oral (prednisona 1mg/kg/día o dosis equivalente con otro corticosteroide) en retirada progresiva durante un periodo de 15-30 días (176). Los glucocorticoides aceleran el ritmo de recuperación de las exacerbaciones agudas de la EM. Sin embargo, no se ha demostrado que tengan un efecto sobre el grado de recuperación ni sobre la evolución de la enfermedad (177,178). Estudios recientes, han demostrado la eficacia de la metilprednisolona oral a altas dosis frente a placebo en el tratamiento del brote agudo de pacientes con EM (500 mg/día durante 5 días y descenso gradual de 10 días) (179) y la ausencia de diferencias entre metilprednisolona oral e intravenosa a dosis altas equivalentes (180,181).

2.1.2. Tratamiento de las disfunciones neurológicas secundarias

El tratamiento de las disfunciones neurológicas secundarias cuando ya se han establecido incluye rehabilitación, terapia ocupacional, psicológica y fármacos sintomáticos según el déficit asociado (antiespasma, analgésicos, anticomiciales, anticolinérgicos, laxantes, antidepresivos etc).

2.1.3. Tratamiento de fondo de la enfermedad (prevención de las recidivas y la progresión de la enfermedad) Se basa en la inmunopatogenia de la enfermedad y se realiza con inmunomoduladores que describimos en el siguiente apartado.

2.2. INTERFERONES

Hasta hace pocos años el tratamiento de la esclerosis múltiple se basaba únicamente en el uso de tratamientos que aceleraban la recuperación tras una recaída de la enfermedad.

Dada la participación del Sistema inmunológico en la patogenia de la esclerosis múltiple se han ensayado diversos tratamientos en este sentido para modificar el curso de la enfermedad. Entre éstos, en 1993 fue aprobado por la FDA el uso de beta-Interferón 1b como tratamiento para pacientes afectados de Esclerosis múltiple remitente recurrente apoyada por unos buenos resultados (188, 189, 190). En ensayos clínicos con interferón beta-1a y 1b (188) se ha demostrado una disminución de las recurrencias en un 30 % y un retardo en la progresión de la discapacidad.

2.2.1. Recuerdo Histórico

Los Interferones fueron por primera vez descritos por Isaacs y Lindenmann en el Instituto Nacional para la investigación Médica en Mill Hill en 1957 (191).

Hasta 1957, la interferencia viral o capacidad de un virus de interferir con el crecimiento de otro virus no relacionado, se consideraba que era debida directamente a la acción del virus en la actividad patológica de un segundo virus (192). El grupo de Mill Hill demostró que la mayoría de las interferencias virales eran resultado de la inducción por estos virus de productos celulares, los interferones.

Los interferones son proteínas con capacidad anti-angiogénica, inhibidores del crecimiento celular y con actividad inmunoreguladora. Su mecanismo de acción, no bien conocido, consiste en la activación de diversos genes que serían en última instancia los responsables de sus efectos biológicos.

2.2.2. Clasificación de los Interferones.

Existen tres principales clases de Interferones humanos (192):

- Interferón- α : es producido por leucocitos, específicamente por macrófagos y células dendríticas. Es formado por 13 genes humanos.
- Interferón- β : es producido por fibroblastos, en su formación sólo participa un gen.
- Interferón- γ : es producido por linfocitos T y en su formación sólo participa un gen como en el Interferón- β .

Los genes de los Interferones alfa y beta están localizados en el cromosoma 9 y comparten muchas propiedades, por ello son clasificados como Interferones Tipo I.

El gen del Interferón-gamma se localiza en el cromosoma 12, tiene diferentes propiedades a los de tipo I y por ello se denomina Interferón de tipo II (192).

2.2.3. Actividades y usos clínicos de los Interferones

Los Interferones tienen diferentes actividades por lo que se usan en clínica en varios campos (192).

1. Actividad antiviral: el IFN- α se usa en el tratamiento de la hepatitis B y hepatitis C desde la década de los 90. También ha demostrado su eficacia en el tratamiento del virus herpes 8-humano implicado en el desarrollo del Sarcoma de Kaposi y frente al papilomavirus.
2. Actividad antineoplásica: el IFN- α se ha empleado en el tratamiento de la leucemia de células peludas y en la leucemia crónica tipo B. En la actualidad existen otras terapias más efectivas por lo que ha quedado relegado como tratamiento de primera línea. Hoy día se utiliza en el carcinoma de células renales con metástasis y como terapia adyuvante en el melanoma cutáneo con metástasis ganglionares.
3. Actividad antiangiogénica: el IFN- α se ha empleado en el tratamiento de hemangiomas que no responden a tratamiento con corticoides.
4. Actividad inmunomoduladora: el IFN- α se ha usado en enfermedades autoinmunes como en la enfermedad de Behçet. El IFN- β se usa como tratamiento en la Esclerosis múltiple desde su aprobación en 1993.

2.2.4. Interferón en Esclerosis Múltiple

Actualmente el interferón (IFN) se ha demostrado útil en la EM, siendo capaz de modificar el curso natural de esta enfermedad. La eficacia del interferón beta para el tratamiento de la EM recurrente remitente se ha establecido en tres grandes estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos (134,135,136). El Interferón beta reduce la tasa de exacerbaciones, retarda la progresión de la discapacidad y disminuye las lesiones cerebrales nuevas detectadas mediante RM en la EM, probablemente a través de su efecto regulador sobre el sistema inmunológico.

2.2.4.1. Mecanismo de acción del Interferón en EM

Los Interferones son un conjunto de proteínas que son producidas por células nucleadas ante la exposición a ciertos estímulos como bacterias, antígenos virales o células extrañas (193,194). Son citocinas multifuncionales que interaccionan en la cascada de citocinas, lo que les confiere sus efectos inmunomoduladores, pro-inflamatorios y antiinflamatorios, además de sus efectos antiviral y antiproliferativo (195).

No está claro el mecanismo por el cual el interferón beta recombinante ejerce su efecto beneficioso en la Esclerosis múltiple (196), y si tiene relación o no con la forma en la que

provoca los efectos secundarios, tanto clínicos como analíticos, en los pacientes sometidos a este tratamiento (197).

Existen varios trabajos publicados en la literatura (196, 198, 199) que intentan aclarar el mecanismo de acción del Interferón-beta; así, parece ser que su efecto inmunomodulador lo ejerce a través de mecanismos complejos, como inhibir la respuesta inmune celular y humoral (194, 200), disminuir la producción de linfocitos Th1 y aumentar los linfocitos Th2. Al disminuir la producción de linfocitos Th1 también lo hacen las citocinas que éstos producen, fundamentalmente el IFN-gamma y la IL-2 con actividad proinflamatoria. Así mismo, al aumentar los Th2 aumentan también las citocinas producidas por éstos, que son principalmente la IL-4 y la IL-5 (194,200). Por otra parte induciría la síntesis de IL-10 (196), (citocina antiinflamatoria) e interferiría la síntesis de IL-1, IL-8 y TNF-alfa entre otras, lo que le conferiría actividad antiinflamatoria (195, 201) y su actividad en la Esclerosis múltiple. Esta acción se basaría en regular el desbalance de citocinas existente en la Esclerosis múltiple (198). Se sabe que el interferón beta produce un aumento de la función supresora de los linfocitos CD8+, una disminución de la secreción de IFN gamma, TNF- α y TNF- β por los macrófagos activados y los linfocitos Th1 y aumento de la secreción de IL-10 y TGF- β .

Otro de los mecanismos moleculares por los que el Interferón posee propiedades antiinflamatorias ha sido recientemente descrito y consiste en reducir la expresión de los receptores de las interleucinas proinflamatorias IL-1 e IL-4 e incrementar la expresión de los genes antiinflamatorios tristetraprolina y Twist (202).

En resumen los principales mecanismos por los que actúa el Interferón son tres (200):

- Disminuye la activación y proliferación de las células T CD4 al alterar la unión de estas y las células presentadoras de antígenos.
- Inhibe la producción de Th1 y sus citocinas (proinflamatorias) en favor de Th2 y sus citocinas (antiinflamatorias).
- Inhibe el paso de las células T a través de la barrera hematoencefálica.

2.2.4.2. Efectos secundarios del Interferón en Esclerosis Múltiple

Dada la complejidad por la cual el interferón lleva a cabo sus acciones en el organismo también produce múltiples efectos secundarios (197, 201). Dentro de los principales efectos adversos, a tener en cuenta por su frecuencia, se encuentran los síntomas pseudogripales (fiebre, cefalea, mialgias...); alteraciones neuropsiquiátricas leves (irritabilidad, insomnio); alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, dolor abdominal...) y alteraciones de datos analíticos como el descenso del número de plaquetas, leucocitos y hematíes. Otras efectos

secundarios menos frecuentes pero más graves serían la depresión, manifestaciones autoinmunes (tiroiditis, LES, artritis, hepatopatía...) y citopenias severas que podrían dar lugar a sangrados o infecciones.

La disfunción tiroidea es generalmente subclínica y a menudo transitoria, la evaluación sistemática del tiroides debe ser realizada durante el tratamiento con IFN-beta (203).

El grupo de Hurwitz y cols. en un estudio en el que se administró IFN-beta 1b 250 microg o 500 microg a días alternos a dos grupos de pacientes con EMRR demostró que muchos de los efectos secundarios más frecuentes del Interferón-beta son dosis dependientes. Entre ellos el síndrome pseudo-gripal, la astenia, la cefalea, las mialgias, la hiperestesia, las parestesias, la miastenia, los escalofríos, el dolor de espalda, las náuseas, la depresión, el dolor en extremidades inferiores, la fiebre, la linfopenia y la elevación de enzimas hepáticas. Las reacciones locales en el punto de inyección no tuvieron diferencias significativas (204).

Las alteraciones hematológicas son comunes y dosis dependientes, sin embargo suelen ser leves y transitorias, con poca repercusión en la adherencia al tratamiento. Consisten fundamentalmente en citopenias asintomáticas sobre todo de los leucocitos. Al menos dos terceras partes de los pacientes que presentan citopenias tras el inicio del tratamiento lo hacen en los 6 primeros meses (205).

La toxicidad neuropsiquiátrica asociada al tratamiento con interferón no es infrecuente. Delirium, depresión, alteraciones del comportamiento, y rara vez síndromes maniacos o psicóticos son potenciales efectos adversos que pueden darse. La posibilidad de prevención y la existencia de tratamiento de estos síndromes posibilitan que en muchas ocasiones no tenga que ser interrumpido el tratamiento con interferón (206).

Poco es conocido acerca de los cambios agudos en los sistemas neuroendocrino e inmune que provoca el tratamiento con Interferón. El Interferón beta1b provoca un aumento de la temperatura corporal y de la frecuencia cardiaca, así como un aumento del cortisol, la prolactina y la GH a las 4 y 8 horas de la administración del tratamiento. También provoca una granulocitosis inmediata con una linfopenia periférica sobre todo de linfocitos T (NK). Además, se incrementan los niveles plasmáticos de IL-6, IL-10 y TNF-alfa (207).

Un efecto que se ha observado en pacientes tratados con interferón es la alteración del metabolismo de los lípidos. Así, se han descrito elevaciones de los triglicéridos, en ocasiones muy marcadas (208, 209), pudiendo observarse descensos del colesterol total, aunque en la mayoría de casos no se modifica significativamente (201).

2.2.4.3. Tipos de Interferón utilizados en Esclerosis Múltiple

A. Interferón beta 1-b: Betaserón / Betaferón

En 1993 se publica un estudio (210) sobre 372 casos de EM forma recurrente-remitente y tratamiento con interferón beta 1-b. A los dos años se observó una reducción de un 34% en la tasa de brotes respecto al placebo y una proporción de 31% de pacientes libres de brotes en el grupo tratado con dosis de 8 MUI, así mismo se apreció una reducción de brotes moderados y severos y reducción del número de hospitalizaciones. Un estudio llevado a cabo sobre 327 casos de los 372 del estudio anterior (211), observó también una reducción significativa de la actividad de la enfermedad medida por RM, en el grupo tratado con dosis de 8 MUI. A los 5 años comparando el tratamiento con 8 MUI versus placebo, se observó una disminución en la tasa de brotes anual de 0.78 frente a 1.12 (212).

5 años después de su aprobación en EMRR, en 1998, también se demostró su utilidad en la EM forma secundaria progresiva sobre todo en aquellas que presentan brotes (213).

Por tanto, el Interferón beta 1-b está indicado en el tratamiento de la EM forma remitente-recurrente y secundaria progresiva con brotes. Se administra a dosis de 8 MUI, por vía subcutánea, a días alternos.

Los efectos adversos más importantes son: síntomas pseudogripales, reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, fiebre, resfriados, mialgias y sudoración; con menor frecuencia, necrosis cutánea en el lugar de la inyección, depresión, ansiedad, confusión y cambios de comportamiento. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son linfopenia y neutropenia leves, anemia, trombocitopenia y transaminitis así como cambios en los parámetros lipídicos, aumento de triglicéridos y disminución de colesterol.

B. Interferón beta 1-a: Avonex.

Este fármaco está aprobado para su uso en la EM forma remitente-recurrente de EM para disminuir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y retardar la discapacidad acumulada. Se administra vía IM, a dosis de 6 MUI/semana. Su aprobación se basó en la publicación de un estudio de Jacobs y cols. (214) en 1996, en el que se observó una reducción significativa de la tasa de brotes, reducción del número de exacerbaciones y retraso en la aparición de la progresión, así como menor número y tamaño de las lesiones en el RMN en el grupo tratado con IFN beta 1-a respecto al grupo placebo. Los efectos secundarios más frecuentemente observados son similares a los del IFN beta 1-b.

C. Interferón beta 1-a: Rebif.

En el estudio PRISMS publicado en 1998 (215), en el que se comparó el tratamiento con interferón beta 1-a subcutáneo frente a placebo en pacientes con EM forma remitente-recurrente, se observó una reducción de la tasa de brotes de 37% al año y del 32% a los dos años a dosis de 12 MUI y del 33% al primer año y 29% a los 2 años a dosis de 6 MUI; además se comprobó en los grupos tratados con IFN una mayor proporción de pacientes libres de exacerbaciones, mayor tiempo entre el primer y segundo brote, reducción del número de exacerbaciones moderadas y severas, retraso de la progresión de la discapacidad, reducción del número de lesiones activas por paciente detectadas por RM y disminución de la carga lesional total tras dos años de tratamiento.

Este fármaco está aprobado en nuestro país para su uso en EMRR.

Las dosis de Rebif fueron bien toleradas y los efectos adversos similares a los anteriores.

2.2.4.4. Anticuerpos Antiinterferón.

El Interferón beta ha sido asociado a la formación de anticuerpos. Estos anticuerpos neutralizan los efectos biológicos de estas proteínas, disminuyendo su eficacia terapéutica (216). Los Anticuerpos Neutralizantes frente a IFN-beta aparecen en aproximadamente un 30% de los pacientes que reciben tratamiento (217). Un estudio de Kivisäkk y cols. (218) confirmó estudios previos, mostrando que el 42% de los pacientes con EM tratados con IFN-beta 1b durante más de tres meses desarrollan anticuerpos neutralizantes.

Los anticuerpos neutralizantes frente a IFN-beta recombinante, sobre todo a títulos altos, tienden a persistir largo tiempo después de retirar el tratamiento, por lo que convendría determinar sus niveles antes de reintroducir el tratamiento con IFN-beta (219).

Los anticuerpos anti-IFN beta 1a (Avonex y Rebif) y anti-IFN beta1b (betaserón/betaferón) tienen reacciones cruzadas por lo que una vez que uno de los interferones no es eficaz probablemente un cambio de terapia al otro tampoco lo sea (220).

2.2.4.5 Tratamiento precoz de la EM.

En el año 2000 Jacobs y cols. llevaron a cabo un ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado con placebo (182), sobre los efectos del tratamiento con interferón beta 1-a im, en pacientes con un primer episodio neurológico (neuritis óptica, mielitis transversa incompleta, síndrome cerebeloso y síndrome tronco-encefálico) y con RMN cerebral indicativa de alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definida (EMCD) con buenos resultados. En la misma línea el grupo de estudio del tratamiento precoz de la EM (ETOMS) publicó en el 2001 (183) unos buenos resultados con interferón beta 1-a sc como fase final de estudios iniciados en 1995 (184).

En el 2006 fue aprobado el IFN beta 1b como tratamiento profiláctico después del primer brote de enfermedad desmielinizante (185). Este tratamiento es sustentado por el grupo de Kappos y cols. (BENEFIT study group) (186,187) quienes han demostrado en estos casos un retraso en la progresión a EM clínicamente definida y un retardo en la progresión de la discapacidad.

En estos estudios se ha observado una disminución de la probabilidad de desarrollar EMCD en los pacientes tratados con IFN en aproximadamente un 40%. De forma que a los tres años de seguimiento un 35% de los pacientes tratados con IFN desarrollaron EMCD, frente a un 50% de los pacientes tratados con placebo. Así mismo se ha observado una reducción en la aparición de lesiones nuevas en T2, una disminución en cuanto a volumen lesional total y una reducción de lesiones captadoras de gadolinio en T1 en el grupo del IFN comparado con los pacientes del grupo placebo.

2.3. INMUNOSUPRESORES

2.3.1. Azatioprina.

La azatioprina ha sido utilizada durante muchos años para tratar de forma aislada a algunos pacientes con EM:

- Goodkin y cols. (221) mostraron efectos beneficiosos de la azatioprina frente a placebo en un grupo de pacientes con EMRR en cuanto a reducción en la tasa de brotes y progresión de la discapacidad .
- Yudkin y cols. (222) realizaron un meta-análisis de los trabajos existentes sobre este fármaco y mostraron que se producía una reducción en el porcentaje de brotes con un efecto beneficioso pero modesto sobre la discapacidad.
- Un grupo de investigadores europeos encabezados por Rieckmann, y tras una revisión exhaustiva de la literatura no llegaron a un consenso sobre la eficacia de la azatioprina como fármaco inmunoproláctico en la EM (223).
- Paty y cols (161) reconocen que la azatioprina puede jugar un papel en el tratamiento de la EMRR, sin embargo lo consideran un tratamiento de segunda línea tras los fármacos inmunomoduladores.

En general es un fármaco bien tolerado con escasos efectos secundarios, entre los más frecuentes destacan trastornos hematológicos (leucopenia, anemia, macrocitosis, trombocitosis) y alteraciones gastrointestinales. La dosis media es de 2-3 mg /Kg./día.

2.3.2. Mitoxantrona.

La mitoxantrona es un derivado de la antraciclina con una gran actividad antitumoral. Su efecto inmunosupresor incluye una potente acción antiproliferativa sobre los linfocitos B. Entre sus principales problemas destaca la toxicidad cardiaca. Existen tres estudios diferentes

bien diseñados que sugieren que la mitoxantrona resulta efectiva en la reducción de la actividad de la EM.

El primer estudio se realizó sobre 42 pacientes afectados de EM forma RR activa, definida por dos brotes o progresión de dos puntos en la EDSS en los 12 meses previos. Se comparó tratamiento combinado con mitoxantrona y metilprednisolona, versus metilprednisolona durante 6 meses. Se observó una clara disminución de la actividad mediante RMN en el grupo tratado con mitoxantrona (224).

En el segundo estudio se comparó tratamiento con mitoxantrona 8 mg/ m² IV mensual durante un año frente a placebo en un grupo de 51 pacientes con EMRR. Se observó una reducción de la actividad de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico como neurorradiológico en el grupo tratado con mitoxantrona (225).

Por último, los resultados de un estudio Europeo, fase III, que comparaba mitoxantrona frente a placebo en 194 pacientes con EMSP, mostraron una reducción en el número de brotes y en la progresión de la discapacidad (226).

Como consecuencia de sus efectos secundarios, relacionados con la dosis acumulativa total, la mitoxantrona sólo debe emplearse en casos especiales, pacientes con una tasa muy alta de recaídas y con remisión incompleta o en aquellos pacientes que no respondan a interferón beta (223). Este grupo de autores recomienda utilizar este tratamiento durante un periodo máximo de 36 meses.

Hace pocos años fue aprobada por la FDA para su uso en la EM.

2. 4. OTROS TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

2. 4. 1. Plasmaféresis

Los datos procedentes de los estudios no son lo suficientemente concluyentes para justificar su utilización salvo en ensayos clínicos.

Weinshenker y cols. realizaron un ensayo clínico valorando la utilidad de la plasmaféresis en el tratamiento de brotes severos que habían sido refractarios al tratamiento con corticoides. Un tercio de los pacientes consiguió una mejoría moderada o importante comparado con placebo (227).

2. 4. 2. Inmunoglobulinas endovenosas.

En estudios realizados se ha observado la utilidad de las Ig endovenosas en el tratamiento de la EMRR dos de ellos son los de Fazekas y cols. 1997 y Achiron y cols. 1998 (228, 229). El estudio de Fazekas observó una reducción del 59% en el porcentaje anual de recaídas comparado con placebo y una disminución del grado de discapacidad medido por el EDSS. En el estudio de Achiron se observó una reducción del 77% en el porcentaje de recaídas, pero no se observaron diferencias en cuanto al grado de discapacidad comparado con placebo. En un estudio llevado a cabo por Sorensen y cols. (230) en pacientes con EMRR y EMSP con dosis de Ig más elevadas, se observó una reducción en la tasa de recaídas del 27% y mediante seguimiento con RMN con gadolinio, se observó una reducción del 60% en la aparición de lesiones activas. A diferencia de los dos primeros estudios donde los efectos secundarios aparecieron aproximadamente en un 4% de los casos, en el estudio de Sorensen donde la dosis de Ig utilizada fue mayor (2gr IV/kg/mes), aparecieron efectos secundarios en más del 50% de los pacientes, entre éstos: cefalea, náuseas, eczema y hepatitis C.

Un meta-análisis de los 4 estudios doble-ciego que se han llevado a cabo con IGIV en EM ha mostrado que en general reducen la media de brotes y posiblemente la progresión de la enfermedad. En pacientes con un primer episodio de enfermedad desmielinizante, retrasan el tiempo a un segundo brote y, por lo tanto, el diagnóstico de EM definida. No han mostrado beneficios asociadas a metil-prednisolona en la más pronta ni más completa recuperación de los brotes. Tampoco han mostrado efectividad en la progresión de la enfermedad, número de brotes ni en las lesiones vistas en RMN en la EMSP. En estudios experimentales en EAE se ha demostrado que deben ser administradas durante el tratamiento de inducción de un brote para ser efectivas (231). Actualmente se considera un tratamiento de segunda línea en las formas RR, y está contraindicado en el embarazo, déficit de IgA y en pacientes con riesgo tromboembólico (161).

2. 4. 3. Acetato de glatiramer (copaxone).

El mecanismo último por el que el copolímero-1 es efectivo en pacientes con EM es desconocido. Parece ser que el copolímero compite con las proteínas mielínicas en la unión a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie presentadora de antígeno. La unión del copolímero impediría la respuesta inflamatoria a los antígenos mielínicos, previniendo el daño a la mielina (200). También se desconoce el motivo por el que las células T activadas a las que da lugar son Th 2, que secretan citocinas antiinflamatorias. Así, al atravesar la Barrera hematoencefálica desarrollarían su actividad antiinflamatoria en el SNC (200).

Uno de los estudios que han contribuido a la utilización de este fármaco es el de Johnson y cols. (232), este ensayo clínico demostró una reducción del 29% de las recaídas después de dos años de tratamiento y una disminución de la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad.

Un ensayo doble ciego controlado con placebo sobre los efectos del acetato de glatiramer en la RMN de 239 pacientes con EM forma RR, demuestra una reducción significativa de las lesiones activas durante un periodo de nueve meses con tratamiento (233).

2. 4. 4. Anticuerpos Monoclonales- Natalizumab

Natalizumab es un Anticuerpo Monoclonal humanizado dirigido contra la integrina-alfa-4 que previene la migración de los leucocitos dentro del parénquima cerebral (234).

En 1992 se demostró que el bloqueo de la alfa-4-integrina por anticuerpos monoclonales prevenía el desarrollo de la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), modelo animal de la EM. Natalizumab (anticuerpo monoclonal frente a la alfa-4-integrina) ha demostrado su eficacia previniendo recidivas y retardando el deterioro neurológico en estudios de fase II y III llevados a cabo en EMRR. La aparición de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva llevó a su retirada del mercado, sin embargo diversos estudios llevados a cabo en pacientes que fueron tratados con Natalizumab y ensayos clínicos han llevado de nuevo a su aprobación en EEUU y la Comunidad Europea (235).

Natalizumab se une a los receptores de superficie de los linfocitos para prevenir la trans migración de linfocitos a áreas de inflamación del tejido cerebral. Parece reducir la activación de los linfocitos T y puede contribuir a la apoptosis de las células T en estos tejidos (236). En los estudios AFFIRM y SENTINEL Natalizumab reduce la media de brotes al cabo de un año en un 68% (estudio AFFIRM) (237) y en un 54% (estudio SENTINEL) (238). Además reduce sustancialmente el riesgo de progresión de la discapacidad en un 42% y 24% respectivamente (236). En lo que respecta a efectos secundarios del grupo de Natalizumab frente al grupo placebo (estudio AFFIRM) fueron significativamente mayores la fatiga (27% frente a 21%) y las reacciones alérgicas (9% vs 4%). Hubo una baja incidencia de reacciones sistémicas de hipersensibilidad serias (<1%). En el estudio SENTINEL hubo dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, uno de ellos fatal (236).

2.4.4.1. Anticuerpos frente a Natalizumab

Así como se desarrollan anticuerpos frente a interferón también se generan anticuerpos frente a Natalizumab y frente al Acetato de Glatiramer. Estos anticuerpos tienden a persistir largo tiempo tras la retirada del fármaco por lo que conviene determinar niveles antes de reintroducirlos (239).

En el estudio AFFIRM (240) fueron detectados anticuerpos frente a Natalizumab en 57 de los 625 (9%) pacientes tratados con este fármaco. En 20 (3%) los títulos fueron transitoriamente positivos y en 37 (6%) los títulos fueron persistentemente positivos. En los pacientes con títulos persistentemente positivos se demostró una pérdida de eficacia clínica del fármaco medida por la progresión de la discapacidad, la media de brotes y las imágenes de RMN, comparados con los pacientes con anticuerpos negativos. En los pacientes transitoriamente positivos la plena eficacia se alcanzó a los 6 meses de tratamiento, que fue aproximadamente cuando se negativizaron los anticuerpos (240).

2. 4. 5. Nuevas terapias experimentales.

En la actualidad existen estudios experimentales y ensayos en curso, en busca de tratamientos dirigidos a:

1. Disminuir las citocinas proinflamatorias (anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral, receptor soluble de TNF alfa, etc.) Anticuerpos Monoclonales frente a diferentes moléculas como CD52 (alemtuzumab), CD20 (rituximab), CD 25 (daclizumab), VLA-4 (Natalizumab) que han resultado ser potentes inmunomoduladores (241).
2. Inhibir la migración a través de la barrera hematoencefálica, bien mediante el uso de tratamientos cuyo fin es el de bloquear las moléculas de adhesión bien mediante el bloqueo de quimiocinas (VLA-4).
3. Facilitar la remielinización (factores de crecimiento, trasplante de células gliales). Las Inmunoglobulinas están siendo investigadas para inducir remielinización en el SNC (241).
4. Inactivar a mediadores de la inflamación (eliminación de los radicales libres. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico, inhibidores de las metaloproteasas, etc.).
5. Inmunoterapias dirigidas contra el complejo trimolecular (anticuerpos anti-HMC, vacunación con péptidos HMC clase II, etc.).
6. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede regenerar un sistema inmune tolerante y es una potencial terapia de rescate en un subgrupo de pacientes con formas de EM agresivas y refractarias al tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor (241).

7. Fingolimod es el primero de una nueva clase de inmunomoduladores, agonistas de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Reduce el número de linfocitos circulantes impidiendo su salida de los órganos linfoides secundarios, sin alterar la proliferación o la activación de las células T. La bradicardia y la linfopenia son sus principales efectos adversos. Se están llevando a cabo estudios en fase III en EM con resultados favorables (242).

8. Terapias combinadas: Hasta la fecha ninguna de las combinaciones terapéuticas con Interferón (asociado a estatinas, natalizumab, o azatioprina) han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la EM. Actualmente está en marcha un estudio en fase III con beta-interferón y acetato de Glatiramer. Por otra parte si parecen ser eficaces en la terapia de inducción las combinaciones de acetato de Glatiramer con mitoxantrona o minociclina (243).

CAPITULO 3. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON EN EM.

3.1. GENERALIDADES.

Los predictores de respuesta al tratamiento con Interferón son herramientas que nos dan una idea de la eficacia del mismo. Nos sirven a la hora de decidir si iniciar o continuar el tratamiento. Esto es importante por varias razones:

1. La terapia con Interferón no es inocua, tiene efectos secundarios que pueden llegar a ser importantes.
2. La existencia de terapias alternativas que pueden ser más efectivas (en una enfermedad que provoca discapacidad progresiva).
3. El coste económico del Interferón.

3.2. PREDICTORES EVOLUTIVOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Diferentes trabajos han estudiado la relación entre diversos parámetros, tales como la calidad de vida al inicio de la enfermedad (244), la forma clínica de la presentación y la edad a la que se inició, la duración de la remisión entre los dos primeros brotes y el número de exacerbaciones en los primeros cinco años (245); Así como los hallazgos en la Resonancia nuclear magnética, la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el incremento del cociente IgG (246) o incluso el HLA (247) con el pronóstico y forma evolutiva de la enfermedad (248).

Se han relacionado con peor pronóstico de la EM:

- + La edad de inicio tardía. (155, 156).
- + Sexo varón (157,156).
- + Curso progresivo (156).
- + La persistencia de secuelas tras el primer brote (155).
- + El corto intervalo de tiempo entre el primer y el segundo brote (155,156).
- + La clínica inicial de tipo motor y cerebelosa (158)
- + Los síntomas esfinterianos de debut (249)
- + La persistencia de las manifestaciones iniciales durante más de un año (158).
- + El inicio polisintomático (157).
- + El número de brotes durante los dos primeros años (155,156).
- + La presencia de antecedentes familiares de EM (158).
- + La presencia de bandas oligoclonales en LCR y una RMN altamente sugestiva de EM al inicio de la enfermedad (250)

Diferentes aspectos de este campo han sido estudiados por los grupos de investigación en EM, confirmando los anteriores puntos:

En el estudio de Tremlett y cols. se observó que la media de recaídas fue edad y tiempo dependiente. De este estudio se desprende que en pacientes menores de 40 años y durante los primeros años de su enfermedad, sería en los que los fármacos capaces de reducir el número de brotes serían más eficaces. La continuación del tratamiento después de estos años tendría una eficacia limitada (251).

Leone y cols han llevado a cabo un estudio buscando predictores de recuperación incompleta tras un brote de EM. La mayor probabilidad de secuelas se asoció con síntomas esfinterianos (45%), seguida de sensitivos (34%), motores (24%), visuales (21%), cerebelosos (17%) y de tronco cerebral (11%). Encontraron cuatro variables relevantes para predecir secuelas: brotes leves, moderados o severos frente a muy leves, brotes de larga duración frente a corta resolución, edad mayor de 30 años en el debut de la enfermedad y brotes en los que se asocia más de un síntoma (252).

En lo que respecta al riesgo de padecer un brote a corto plazo en la EMRR, el número de lesiones realizadas con Gadolinio en la RMN basal y el número de brotes sufridos en los dos años previos se ha visto que son predictores independientes de un alto riesgo de padecer un brote en un corto intervalo de tiempo (253). Sin embargo para Koziol y cols. ninguna de las lesiones de la Resonancia Magnética puede predecir un brote inmediato con un razonable grado de precisión, aunque la ausencia de lesiones en la RMN se asocia con un curso clínico favorable (254).

En pacientes con EMRR una mayor edad de debut y la incompleta recuperación del primer brote se han asociado con una mayor rapidez en alcanzar 4 puntos en la EDSS (255).

También para Confavreux y cols. la media de tiempo desde el debut de la enfermedad hasta alcanzar una puntuación de 4, 6 o 7 en la escala EDSS depende del sexo, los síntomas y el curso al inicio de la enfermedad, el grado de recuperación del primer brote, el tiempo que transcurre hasta un segundo brote y el número de brotes durante los 5 primeros años.

Una baja puntuación en la escala EDSS y un bajo número de brotes a los 5 años se relaciona con un curso benigno de la enfermedad a los 10 años (considerando como benigno alcanzar un $EDSS < 0 = 3$). Una baja puntuación EDSS fue la única variable que en el trabajo de Ramsaransing y cols. se asoció con un curso benigno de la enfermedad a los 20 años (256).

La afectación sensorial implica un mejor pronóstico. Sin embargo, la presencia de bandas oligoclonales en LCR y una RMN altamente sugestiva de EM al inicio de la enfermedad se relacionan con un peor pronóstico (250).

3.3. ALTERACIONES BIOLÓGICAS INDUCIDAS POR LOS INTERFERONES

3.3.1. Lípidos e Interferón.

Ya en la década de los 80 se describen cambios inducidos por interferón en el metabolismo de los lípidos (257, 258). Así, se han descrito elevaciones de los triglicéridos, en ocasiones muy marcadas (208, 209), pudiendo observarse descensos del colesterol total (259), aunque en la mayoría de casos éste no se modifica significativamente (201).

En el trabajo de Andrade y cols. (260) el incremento plasmático de los triglicéridos fue de un 21% debido preferentemente al incremento de fracciones de lipoproteínas VLDL y LDL. La concentración de colesterol HDL disminuyó levemente, así como la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) que disminuyó en un 36%, no alterándose la de la lipasa hepática (260).

También a menudo se observan cambios en el metabolismo lipídico en pacientes con hepatitis crónica C tratados con Interferón. Muchos estudios muestran cambios en los lípidos sanguíneos como incremento de los triglicéridos, disminución del colesterol total así como del colesterol HDL (261).

Por ejemplo Fernández-Miranda y cols. observaron que en pacientes con hepatitis crónica tipo C tratados con interferón alfa se constataba un incremento de los triglicéridos-VLDL, colesterol-VLDL y apo B, y un descenso del colesterol-HDL y de la apo A1 (262).

En cuanto a en qué momento se producen las modificaciones lipídicas casi todos los trabajos coinciden en que los niveles de triglicéridos aumentan precozmente tras el inicio del tratamiento con interferón, en ocasiones de manera importante llegando a 500 mg/dl e incluso 1000 mg/ dl, aunque casi nunca tienen repercusión clínica. Se ha visto que a las 12 semanas de tratamiento comienzan a disminuir espontáneamente y se normalizan al suspender el tratamiento con interferón (263).

Al mismo tiempo que aumentan los niveles de triglicéridos en plasma disminuyen los niveles de NADPH lo que sugiere la estimulación de la síntesis de ácidos grasos por el interferón beta (264).

El mecanismo íntimo por el cual el Interferón altera el metabolismo de los lípidos es poco conocido. Parece tener efecto sobre la actividad de las lipasas plasmáticas. En un estudio publicado en "Arteriosclerosis" (265) se observó un descenso de la actividad de la lipasa hepática y la lipoprotein lipasa (LPL) tras la administración de Interferón. Además los tres tipos de Interferón gamma, alfa y beta, la IL-1 y el TNF-alfa pueden descender in vitro la actividad de la LPL (266); por otro lado el TNF-alfa contribuye a la regulación negativa de la expresión del gen de la LPL (267). Por lo tanto, el efecto del Interferón sobre la LPL podría ser debido tanto a una acción directa de éste como mediada por otras citocinas como el TNF-alfa y la IL-1 (201).

3.3.2. Transaminasas e Interferón.

La elevación de enzimas hepáticas es frecuente en pacientes en tratamiento con Interferón beta. Las elevaciones de GPT son asintomáticas y dosis dependientes. En el trabajo de Francis y cols. (268) se observaron elevaciones de GPT hasta en un 59% de pacientes a los 6 meses, en un 64% a los 12 meses y en un 69% a los 24 meses. Más del 50% de estas alteraciones se produjeron en los 3 primeros meses y un 75% en los 6 primeros meses de tratamiento. Estas elevaciones enzimáticas se resolvieron espontáneamente o con reducción de la dosis de tratamiento. A los 2 años un 11% de los pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas frente a un 6% en el grupo placebo. Sólo un 0,4% de pacientes tuvieron que abandonar en este trabajo el tratamiento por esta causa (268). Aunque pueden darse hepatitis tóxicas sintomáticas son infrecuentes.

3.3.3. Ácido úrico e Interferón.

Las alteraciones en las concentraciones de ácido úrico, tanto por disminución como por aumento de niveles plasmáticos, han sido relacionadas con diferentes enfermedades. Un nivel de ácido úrico anormalmente elevado se ha relacionado con gota, HTA, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal, mientras que niveles bajos se han asociado con EM, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Neuritis óptica. Estudios recientes muestran evidencias de que el ácido úrico puede jugar un importante papel en el desarrollo o progresión de éstas enfermedades (269).

En la patogenia de la EM se han implicado radicales libres que dañan el SNC. Recientes estudios han mostrado niveles bajos de ácido úrico, el mayor quelante de reactivos nitrogenados, en pacientes con EM. Aunque también existen otros estudios en los que no se ha confirmado esta relación (270).

3.4. MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN EN OTRAS ENFERMEDADES (VHC)

Este tipo de estudios han sido llevados a cabo en su mayoría en pacientes con Hepatitis C a los que se les administra terapia con alfa o beta Interferón. En los últimos años se administran tratamientos combinados con ribavirina e interferón pegilado para el tratamiento del VHC por lo que no son tan comparables los estudios postratamiento de VHC y EM .

Los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento con Interferón-beta de la hepatitis C son el síndrome pseudo-gripal, la fiebre, la fatiga, y las reacciones locales en el punto de punción. No se han comunicado diferencias en cuanto a la frecuencia ni la severidad de los efectos secundarios entre respondedores y no respondedores (271).

En el tratamiento del VHC se ha valorado si existe relación entre la respuesta al tratamiento con Interferón y el HLA (272), el peso y superficie corporal, la dosis de Interferón por m², las transaminasas y bilirrubina y las proteínas totales al inicio del tratamiento (273).

Se ha visto que la edad modifica los factores predictores de respuesta: en menores de 35 años ni el genotipo ni la histología hepática son predictores de no respuesta, en el grupo de edad de 35 a 55 años el genotipo I es un marcador independiente de fracaso terapéutico (no respuesta), finalmente en el grupo de más de 55 años sólo la histología hepática fue un marcador predictor de no respuesta al tratamiento (274).

La concentración sérica del RNA-VHC antes del tratamiento con IFN ha sido identificada como un factor predictor independiente de respuesta. También se ha asociado a una mejor respuesta al tratamiento el porcentaje de hepatocitos infectados en la biopsia hepática previa al inicio del interferón (275).

Un reciente estudio publicado por Kau y cols. (276) llega a la conclusión de que en la infección por VHC los genotipos 2 y 3, una carga viral basal baja, la raza asiática o caucásica, menor edad, bajos niveles de GGT, ausencia de fibrosis avanzada y de esteatosis hepáticas son los factores previos al inicio de tratamiento que predicen una mejor respuesta en infección por VHC (276), lo que es confirmado por otros autores (277, 278, 279). También se ha observado a nivel genético que la sustitución de aminoácidos en la región del core del VHC (arginina en posición 70 y leucina en posición 91) es un factor predictor precoz y de respuesta mantenida al tratamiento (280).

Por otra parte predictores negativos significativos de baja probabilidad de respuesta virológica mantenida en la infección por VHC (genotipo I), son el ser afro-americano, enfermedad hepática clínica, colesterol bajo, hemoglobina baja, diabetes y un recuento plaquetario bajo (278).

El nivel de autoanticuerpos frente a interferón alfa en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC puede ser usado también como un predictor negativo de respuesta: a mayor título o actividad de los autoanticuerpos se produce una menor respuesta al tratamiento (281).

Dentro de los pacientes con hepatitis crónica C los respondedores al tratamiento con interferón y ribavirina mostraron al final del mismo un incremento significativo en la producción de citoquinas tipo Th1 (IFN gamma, IL-2, TNF-alfa) comparados con los previos al tratamiento. En los no respondedores se vió un marcado descenso en el porcentaje de

linfocitos CD8 que expresaban CD28 o moléculas coestimuladoras HLA-DR en sangre periférica y un descenso de la producción de TNF-alfa por los linfocitos T y células Th (279).

También se ha buscado relacionar la respuesta al tratamiento con las disfunciones tiroideas ocurridas durante el mismo, no objetivándose en este último caso relación alguna con la eficacia de la terapia (282). La disfunción tiroidea ocurre en el 11,8% de pacientes con hepatopatía crónica C tratados con Interferón y ribavirina. Tampoco se han relacionado ni la dosis de Interferón ni la respuesta al tratamiento con la incidencia de disfunción tiroidea (283).

Con respecto a los lípidos como marcadores predictores de respuesta se ha visto que los respondedores a tratamiento con interferón en hepatitis crónica C tienen niveles basales de colesterol más elevados que los no respondedores (284, 285). Una de las explicaciones que se barajan es que los niveles de colesterol se correlacionan con la severidad del daño hepático histológico: a mayor daño, menor nivel de colesterol basal (284, 285).

En lo que concierne al cambio del metabolismo lipídico tras el inicio del tratamiento con interferón no se han encontrado diferencias significativas entre respondedores y no respondedores al tratamiento (260, 262).

3.5. MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN EN EM.

No todos los pacientes afectados de Esclerosis múltiple responden de igual manera al tratamiento con Interferón beta. Existen pocos trabajos que valoren parámetros clínicos y analíticos, así como los efectos secundarios del beta-Interferón como posibles factores predictores de la respuesta clínica al tratamiento con este fármaco.

Aunque en las hepatitis existen más trabajos de éste tipo, también en pacientes con EM se han realizado algunos estudios. En éstos se han valorado parámetros clínicos como la fiebre como efecto secundario del interferón (286), encontrándose relación entre su presencia el 1º mes y el menor número de brotes el primer año de tratamiento; y parámetros inmunológicos (287) como las modificaciones de diversas interleucinas tras introducir la terapia con interferón. De este estudio (287) se desprende que los pacientes respondedores no presentarían modificaciones en estas interleucinas (IL-10, IL-18 y TNF-alfa) y los no respondedores mostrarían un incremento transitorio de la IL-10 y descenso de las otras dos. En este mismo estudio (287) también se relacionaron valores basales menores de IL-12p35 mRNA con una mejor respuesta al tratamiento de la Esclerosis múltiple con Interferón-beta 1b.

En un estudio de Durelli y cols. (288) los signos de actividad en la RMN y los anticuerpos neutralizantes anti-interferón durante los primeros 6 meses de tratamiento con IFN (sobre todo cuando se sumaron ambos) fueron predictores de respuesta clínica a largo plazo (2 años). Los pacientes con ambos negativos mostraron un riesgo menor del 10% de progresión clínica. Los pacientes con ambos predictores positivos mostraron un riesgo de desarrollar actividad clínica de un 50% (288).

En un reciente estudio de Byun y cols. se ha encontrado que respondedores y no respondedores a tratamiento con interferón tienen diferentes frecuencias de polimorfismos localizadas en diversos genes, que incluyen la proteína de unión proteoglicanos-hialurónico, el colágeno tipo XXV alfa-1,.... Estos datos subrayan la correlación que existe entre diferentes genotipos y la respuesta clínica al tratamiento con IFN-beta. Muchas de las diferencias encontradas entre respondedores y no respondedores consistieron en genes asociados a canales iónicos y transductores de señal (289).

En algunos pacientes con EM que poseen anticuerpos del tipo aquaporina-4 y presentan neuromielitis óptica (Enfermedad de Devic) o lesiones extensas longitudinales en los cordones espinales (más de tres vértebras) o enfermedades del colágeno, el tratamiento con IFN-beta ha demostrado ser ineficaz o incluso perjudicial, por lo que en ellos algunos autores aconsejan medir estos anticuerpos antes de iniciar el tratamiento (290).

En el Trabajo de Deen y cols. se buscó predecir la localización de los futuros brotes en pacientes tratados con Interferón y Acetato de Glatiramer. Se encontró una mayor incidencia de brotes en médula espinal, cerebelo, tronco cerebral o nervio óptico si la localización del brote previo al inicio del tratamiento había sido esa. Los pacientes en tratamiento con IFN tuvieron un mayor riesgo de presentar un brote con afectación de médula espinal que los tratados con acetato de Glatiramer (291).

En el trabajo de Sena y cols. se relaciona el interferón beta 1a con cambios en parámetros lipídicos que podrían deberse a las acciones inmunomoduladoras del fármaco y a la propia actividad de la enfermedad (292).

Por otra parte se ha sugerido por Giubilei y cols. (293) que los niveles de colesterol total y colesterol LDL podrían comportarse como marcadores biológicos de actividad de la enfermedad en pacientes con un primer episodio clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante. Estos autores encontraron un incremento de colesterol total de 4,4 mg/dl por cada nueva lesión realizada con Gadolinio en la RMN.

Como hemos visto previamente, el tratamiento con Interferón beta provoca cambios en los niveles plasmáticos de los triglicéridos y el colesterol. Existen unos pocos trabajos que han intentado relacionar estas variaciones analíticas con la respuesta al tratamiento con Interferón sin que ninguno haya podido confirmar dicha asociación (294).

Prácticamente no se encuentran en la literatura trabajos que estudien si las alteraciones producidas en los lípidos u otros parámetros analíticos que se modifican en los pacientes con Esclerosis múltiple tratados con IFN, están o no relacionadas con la eficacia de la terapia con interferón-beta recombinante, por lo que hemos realizado este estudio para analizar esta cuestión.

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Como hemos visto en el apartado anterior, el tratamiento con IFN-beta ha demostrado ser eficaz en un importante grupo de pacientes con EM. Este tratamiento a su vez conlleva un importante coste sanitario. Así, la necesidad de identificar precozmente al grupo de pacientes respondedores se justifica por varias razones:

- La existencia de un grupo importante de no respondedores al tratamiento.
- La no inocuidad del tratamiento debido a los efectos secundarios (calidad de vida y procesos asociados)
- La existencia de tratamientos alternativos.
- El importante coste sanitario.

La posibilidad de identificar precozmente al grupo de pacientes respondedores y no respondedores al IFN-beta mediante determinaciones analíticas simples justifica el presente estudio de investigación.

1.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La principal hipótesis que nos planteamos en el presente estudio es que “determinados cambios precoces inducidos por la terapia con IFN-beta en diferentes parámetros clínicos y analíticos, en pacientes con Esclerosis múltiple, son factores predictores de la respuesta al tratamiento con interferón”.

1.2. OBJETIVOS.

1.2.1. Objetivo principal

Estudiar la asociación y valor predictivo de las alteraciones precoces (durante los 3-6 primeros meses del tratamiento con IFN-beta) de las determinaciones de Colesterol, Triglicéridos, Acido Úrico, GOT y GPT, con la aparición de respuesta terapéutica al IFN-beta a los 12-36 meses de la administración del mismo.

1.2.2. Objetivos Secundarios.

- 1) Describir los efectos del tratamiento con IFN-beta sobre los parámetros analíticos considerados.
- 2) Determinar las características de la respuesta clínico-analítica al tratamiento con interferón entre las dos principales formas clínicas de EM (RR y SP).

PACIENTES Y MÉTODOS

2. PACIENTES Y MÉTODOS.

El presente estudio forma parte de la línea de investigación sobre Esclerosis Múltiple que se viene desarrollando ininterrumpidamente desde el año 1995 en la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes (UED) del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Esta Unidad es referencia de dicha patología en el Sector 2 del SALUD (Servicio Aragonés de Salud), que tiene una cobertura poblacional de unos 400.000 habitantes y en el momento de la realización del estudio atendía una media de 400 pacientes con EM.

2.1. PACIENTES.

La población diana de este estudio fueron todos los pacientes con EM clínicamente definida que iban a iniciar un tratamiento con IFN-beta entre el 1 de Septiembre de 1995 y el 1 de Septiembre del 2004, dentro de la práctica asistencial habitual de la UED del HUMS. Dicha práctica incluía, además de la atención y tratamiento urgente de los brotes clínicos de la enfermedad, revisiones clínico-analíticas periódicas de los pacientes cada 3-6 meses. La indicación y seguimiento del tratamiento con IFN-beta se individualizó en función de un protocolo específico que incluyó la valoración clínica y seguimiento basal y a los 1, 3, 6,12,18, 24, 30 y 36 meses del mismo.

2.1.1. Criterios de inclusión.

Para su inclusión en este estudio, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Diagnóstico de EM clínicamente definida según los criterios de Poser (132) y clasificación como forma clínica remitente-recurrente (RR) o secundariamente progresiva (SP).
- 2.- Duración de la enfermedad superior a 2 años, puntuación menor o igual a 7 en la escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS) y en los casos de EM RR, enfermedad en remisión, sin cambios clínicos en el último mes.
- 3.- Pacientes que van a iniciar tratamiento con beta-interferón.
- 4.- Consentimiento informado del paciente para recibir tratamiento con Interferón.

2.1.2. Criterios de exclusión.

Por otra parte, se excluyeron del presente estudio aquellos pacientes que inicialmente o a lo largo del mismo presentaron alguna de las siguientes circunstancias (criterios de exclusión):

- 1.- Haber recibido tratamiento con Corticoide IV en altas dosis (bolus de corticoides) en el mes previo a la realización de la analítica basal.
- 2.- Intolerancia al tratamiento con Interferón
- 3.- Pérdida de seguimiento o documentación incompleta
- 4.- Negativa a recibir tratamiento con Interferón.

2. 2. METODOS.

2.2.1. Criterios diagnósticos utilizados.

- + Criterios diagnósticos de EM de Poser (132) los cuales se exponen en el anexo 1
- + Criterios diagnósticos de las formas clínicas de EM según Lublin y cols.(80): anexo 2
- + Escala de disfunción ampliada de Kurtzke (EDSS) (173)- anexo 3.
- + Criterios de respuesta clínica según incremento de EDSS expuestos por Río y cols. (295):

Se consideró no respuesta:

- Si EDSS basal 0: cuando se produce un incremento de 1,5 puntos.
- Si EDSS basal de 1-5: cuando se produce un incremento de 1 punto.
- Si EDSS basal igual o mayor a 5,5: cuando se produce un incremento de 0,5 puntos.

Mantenido al menos durante 6 meses.

2.2.2. Variables analizadas.

Para la realización del presente estudio se diseñó una ficha de recogida de datos específica, que se recoge en el Anexo 4. Posteriormente, una vez finalizada la recogida de datos, se procedió a definir las variables definitivas que permitieron su procesamiento estadístico, cuyos valores asignados y codificación a efectos estadísticos pasamos a describir a continuación agrupadas en función de sus características principales.

2.2.2.1 Variables generales.

Comprenden, además de la edad y el sexo de los pacientes, la forma clínica en el momento del inicio del estudio, aspectos cronológicos de la enfermedad (como la edad de inicio y su tiempo de evolución), el tiempo de duración del tratamiento, las causas de su finalización y el tipo de IFN-beta que se administró (Tabla 1).

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
sexo	sexo	1 = "hombre" 2 = "mujer"	Nominal
EDADinicioterapia	Edad al inicio del tratamiento con IFN-beta (*)	Nº Entero	Cuantitativa
DECADAinicioTto	Década al inicio del tto	Nº Entero	Ordinal
fccto	forma clinica al inicio del tto	1 = "RR" 2 = "SP"	Nominal
EDAD1ºbrote	Edad de aparición de la enfermedad	Nº Entero	Cuantitativa
MESESevolIENFiniciotto	Tiempo en meses de evolución de la enfermedad	Nº Entero	Cuantitativa
MESESestudio	Meses de duración del estudio	Nº Entero	Cuantitativa
causafinseguimiento	Causa de finalización del estudio	1 = "seguimiento de 36 m " 2 = "fin por corte del estudio" 3 = "cambio de terapia" 4 = "embarazo" 3 = "fin por otras causas"	Nominal
tipoIFN	tipo de IFN-Beta	1 = "avonex" 2 = "rebif 22" 3 = "rebif 44" 4 = "betaseron/betaferon"	Nominal
GRUPObetaIFN	GRUPOde IFN-beta	1 = "1b" 2 = "1a"	Nominal
reddosis	disminución de dosis	0 = "no" 1 = "si"	Nominal

(*) = edad al inicio del estudio

Tabla 1. Variables generales.

2.2.2.2. Antecedentes familiares de EM, personales metabólicos y toma de fármacos.

Incluimos en este apartado los antecedentes familiares, personales: patología tiroidea y diabetes y tratamientos farmacológicos de nuestros pacientes durante el estudio (Tabla 2).

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
afamilia	Antecedentes Familiares de EM	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
hipotiroidismo	hipotiroidismo	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
hipertiroidismo	hipertiroidismo	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
diabetes	Diagnóstico de diabetes mellitus	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
dieta	Si el paciente hace dieta por alguna causa	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
hipolipe	Tratamiento con fármacos hipolipemiantes	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
gabapent	Tratamiento con gabapentina	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
betabloq	Tratamiento con betabloqueantes	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
paracetamol	Tratamiento con paracetamol	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
aines	Tratamiento con AINES*	0 = "no" 1 = "si"	Nominal
atdosedantes	Tratamiento con Antidepresivos, sedantes, antiepilépticos o relajantes musculares	0 = "no" 1 = "si"	Nominal

(*) Ibuprofeno, corticoides o inmunosupresores

Tabla 2. Antecedentes familiares, DM, pat. tiroidea y tratamientos farmacológicos

2.2.2.3. Características basales de los parámetros analizados.

Incluimos en este apartado las características basales de los parámetros clínicos (nº de brotes previos y EDSS basal) y analíticos (determinaciones de Triglicéridos, Colesterol, Acido Urico, GOT y GPT) (Tabla 3).

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
NºBROTOS2aprevios	NºBROTOS en los 2 años previos	Entero	Ordinal
BROTOSbasales	Índice de brotes/mes en los 2 años previos	Real	Cuantitativa
EDSSbasal	EDSS al inicio del estudio	Real	Cuantitativa
TRIGbasal	Triglicéridos al inicio del estudio	Real	Cuantitativa
COLbasal	Colesterol al inicio del estudio	Real	Cuantitativa
AURbasal	Acido Urico al inicio del estudio	Real	Cuantitativa
GOTbasal	GOT al inicio del estudio	Real	Cuantitativa
GPTbasal	GPT al inicio del estudio	Real	Cuantitativa

Tabla 3. Características basales de los parámetros analizados.

2.2.2.4. Evolución temporal de los parámetros clínico-biológicos.

Comprenden las variables correspondientes a los parámetros clínicos (nº de brotes previos y EDSS basal) y analíticos (determinaciones de Triglicéridos, Colesterol, Acido Úrico, GOT y GPT) recogidos prospectivamente en 9 puntos temporales: (0) Basal: al inicio del estudio, (1m) al mes del inicio del tratamiento, (3m) a los 3 meses, (6m) a los 6 meses, (12m) a los 12 meses, (18m) a los 18 meses, (24m) a los 24 meses, (30m) a los 30 meses y (36m) a los 36 meses (Tabla 4).

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
BROTOS (*)	Índice de Brotes/mes en el momento del estudio	Real	Cuantitativa
EDSS	EDSS en el momento del estudio	Real	Ordinal/Cuantitativa
TRIG	Triglicéridos plasmáticos en el momento del estudio	Real	Cuantitativa
COL	Colesterol plasmático en el momento del estudio	Real	Cuantitativa
AUR	Acido úrico plasmático en el momento del estudio	Real	Cuantitativa
GOT	GOT plasmática en el momento del estudio	Real	Cuantitativa
GPT	GPT plasmática en el momento del estudio	Real	Cuantitativa

(*) En el punto 0 se considera el índice de Brotes/mes en los 2 años previos.

Tabla 4. Variables evolutivas clínicas y analíticas.

No en todos los pacientes dispusimos de todos los valores en los 9 puntos secuenciales debido a distintas causas como la falta de datos aislados. El seguimiento de 36 meses completos sólo se realizó en 74 pacientes (Tabla 5).

Variable/ pto	Basal	1 m.	3 m.	6 m.	12 m.	18 m.	24 m.	30 m.	36 m.
BROTOS (*)	150	150	150	148	140	127	111	85	73
EDSS	150	149	149	148	140	127	112	85	75
TRIG	145	135	138	131	135	118	103	74	68
COL	150	135	142	136	139	121	104	75	71
AUR	150	135	140	132	138	121	105	74	72
GOT	150	136	142	136	138	121	105	72	72
Pacientes activos	150	150	150	147	139	127	107	82	74

Tabla 5. nº de casos recogidos de las distintas variables en los 9 puntos temporales

2.2.2.5. Variable final de respuesta al Interferón.

Una vez finalizada la recogida de datos y de forma independiente a la valoración clínica asistencial en la unidad de enfermedades desmielinizantes, se estableció una única variable definitiva de respuesta al tratamiento según los criterios de Río y cols (295) clasificando a los pacientes en NO RESPONDEDORES y RESPONDEDORES (fracaso o evento/frente a censurados) consignándose el tiempo de evolución hasta el mismo (Tabla 6). Dado que no fue igual el tiempo de seguimiento de todos los pacientes, dicha variable sirvió para analizar temporalmente los índices de respuesta mediante “análisis estadístico de supervivencia”.

Se consideró que un paciente era NO RESPONDEDOR (fracaso al tratamiento con IFN-beta) cuando ocurría uno de los siguientes cambios en el EDSS mantenido 6 meses después (295):

- 1) Si EDSS basal 0: cuando se produce un incremento de 1,5 puntos.
- 2) Si EDSS basal de 1-5: cuando se produce un incremento de 1 punto.
- 3) Si EDSS basal igual o mayor a 5,5: cuando se produce un incremento de 0,5 puntos.

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
RESPUESTA (censurados)	evento/no respuesta censurado/respuesta	1 = "EVENTO" 0 = "CENSURADO"	Nominal
TIEMPOEVENTO	Meses hasta evento (no respuesta-fracaso terapéutico)	Entero	Cuantitativa

Tabla 6. Variables: respuesta / tiempo hasta el evento

Independientemente de la variable anterior y de cara a perfilar mejor la respuesta terapéutica en los distintos grupos de pacientes y poder comparar con datos de estudios similares en la bibliografía, se consignaron también las siguientes variables (Tabla 7) que recogen aspectos de la respuesta terapéutica en función de la disminución del nº de brotes en el tiempo de seguimiento.

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
NºBROTESac12m	NºBROTES acumulado en el siguiente año	Entero	Ordinal/Cuantitativa
NºBROTESac24m	NºBROTES acumulado en los 2 siguientes años	Entero	Ordinal/Cuantitativa
NºBROTESac36m	NºBROTES acumulado en los 3 siguientes años	Entero	Ordinal/Cuantitativa

Tabla 7. Variable: número de brotes acumulados al año, a los 2 años y a los 3 años.

2.2.2.6. Variables predictoras precoces de respuesta

Se consideraron candidatos a ser analizados como posibles predictores precoces de respuesta al tratamiento con IFN-beta, además de los valores absolutos de los anteriores parámetros clínico-biológicos al mes y a los 3 meses del inicio del tratamiento, las variaciones de las mismas respecto a las basales (tanto en términos absolutos como relativos, agrupados como variables dicotómicas o cuartiles), configurando un listado inicial de variables candidatas que queda recogida en las Tablas 8 y 9.

A. Variables cuantitativas

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
DismBROTES1m	Dism índice brotes al 1º mes	Real	Cuantitativa
DismBROTES3m	Dism índice brotes al 3º mes	Real	Cuantitativa
DismEDSS1m	Dism EDSS al 1º mes	Real	Cuantitativa
DismEDSS3m	Dism EDSS al 3º mes	Real	Cuantitativa
aumTG1ºmes	Aumento al mes del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
aumTG3ºmes	Aumento a los 3 meses del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
Aumcol1m	Aumento al mes del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
Aumcol3m	Aumento a los 3 meses del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumURI1m	Aumento al mes del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumURI3m	Aumento a los 3 meses del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumGOT1m	Aumento al mes del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumGOT3m	Aumento a los 3 meses del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumGPT1m	Aumento al mes del inicio del Tto	Real	Cuantitativa
AumGPT3m	Aumento a los 3 meses del inicio del Tto	Real	Cuantitativa

Tabla 8. Variables cuantitativas diferenciales.

B. Variables cualitativas agrupadas

Denominación	Descripción	Valores	Tipo
variaTG1m	subgrupo de aumento de TG según cuartiles al 1º mes	1,00 = "cuartil <25% (-10)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (12)" 3,00 = "cuartil 50-75% (35)" 4,00 = "cuartil >75% (35)"	Nominal
variaTG1m2	subgrupo de aumento de TG según cuartiles al 1º mes (cuartil 25-50 frente al resto)	0,00 = "resto cuartiles" 1,00 = "cuartil 25-50%"	Nominal
variaTG1m3	subgrupo de aumento de TG según cuartiles al 1º mes (cuartil 0-25 frente al resto)	0,00 = "resto cuartiles" 1,00 = "cuartil 0-25"	Nominal
variaTG3m	subgrupo de aumento de TG según cuartiles al 3º mes	1,00 = "cuartil <25% (-12)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (8)" 3,00 = "cuartil 50-75% (38)" 4,00 = "cuartil >75% (38)"	Nominal
variaCOL1m	subgrupos de aumento de Col según cuartiles al 1ºmes	1,00 = "cuartil <25% (-36)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (-21)" 3,00 = "cuartil 50-75% (2)" 4,00 = "cuartil >75% (2)"	Nominal
variaCOL3m	subgrupos de aumento de Col según cuartiles al 3ºmes	1,00 = "cuartil <25% (-33,2)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (-14)" 3,00 = "cuartil 50-75% (6)" 4,00 = "cuartil >75% (6)"	Nominal
variaURIC1m	subgrupos de aumento de Aurico según cuartiles al 1ºmes	1,00 = "cuartil <25% (-0.54)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (-0.18)" 3,00 = "cuartil 50-75% (0.22)" 4,00 = "cuartil >75% (>0.22)"	Nominal
variaURIC3m	subgrupos de aumento de A. urico según cuartiles al 3º mes	1,00 = "cuartil <25% (-0.50)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (-0.14)" 3,00 = "cuartil 50-75% (0.31)" 4,00 = "cuartil >75% (>0.31)"	Nominal
variaGOT1m	subgrupos de aumento de GOT según cuartiles al 1ºmes	1,00 = "cuartil <25% (1)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (6)" 3,00 = "cuartil 50-75% (11)" 4,00 = "cuartil >75% (>11)"	Nominal
variaGOT3m	subgrupos de aumento de GOT según cuartiles al 3ºmes	1,00 = "cuartil <25% (0)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (5)" 3,00 = "cuartil 50-75% (13)" 4,00 = "cuartil >75% (>13)"	Nominal
variaGPT1m	subgrupos de aumento de GPT según cuartiles al 1ºmes	1,00 = "cuartil <25% (2)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (9)" 3,00 = "cuartil 50-75% (23)" 4,00 = "cuartil >75% (>23)"	Nominal
variaGPT3m	subgrupos de aumento de GPT según cuartiles al 3ºmes	1,00 = "cuartil <25% (3)" 2,00 = "cuartil 25%-50% (9)" 3,00 = "cuartil 50-75% (27)" 4,00 = "cuartil >75% (>27)"	Nominal

Tabla 9. Variaciones de variables cuantitativas agrupadas en cuartiles.

2.2.3. Diseño del estudio.

El presente trabajo se diseñó como un estudio observacional prospectivo de pacientes con EM tratados con IFN-beta durante un máximo de 36 meses.

Todas las variables analizadas en el presente estudio fueron recogidas prospectivamente en consultas de la UED del Hospital U. Miguel Servet mediante entrevista personal. Todos los pacientes dieron su consentimiento a la inclusión en el protocolo del tratamiento y reunían los criterios de inclusión.

Aunque se informó a la Comisión de Investigación de su realización, dado que era un estudio observacional que recogía el protocolo de actuación de la Unidad en aquel momento, no se elaboró un consentimiento específico por escrito.

Los pacientes iniciaron la terapia con IFN-beta en el mes posterior a realizar la analítica basal.

Salvo contraindicación explícita, fracaso del tratamiento según los criterios del momento o abandono del tratamiento por el paciente, a todos los pacientes se les mantuvo el tratamiento con interferón durante 36 meses o hasta finalizar el estudio.

2.2.4. Tratamiento con Interferón-beta

Todos los pacientes del presente estudio iniciaron tratamiento con IFN-beta, que en 98 pacientes fue IFN-beta 1b (Betaseron®/Betaferon®) y en 52 IFN-beta 1a (AVONEX® en 28 casos, REBIF 22® en 16 y REBIF 44® en 8).

2.2.5. Determinaciones de laboratorio.

En todos los pacientes se extrajeron muestras sanguíneas basales y a los 1,3,6,12,18,24,30 y 36 meses de iniciado el tratamiento con IFN beta, que fueron procesadas y analizadas en el Laboratorio de Bioquímica del HUMS siguiendo la rutina asistencial habitual del mismo.

Aunque se recogieron inicialmente los valores de todas las determinaciones de Triglicéridos, tanto basales como a lo largo del seguimiento, se eliminaron del presente estudio todas aquellas obtenidas en el mes posterior a la instauración de un tratamiento corticoideo agudo por un brote de su enfermedad.

2.2.6. Análisis estadístico.

La metodología estadística utilizada en el presente estudio ha sido amplia incluyendo:

2.2.6.1. Estadística descriptiva

La distribución de las variables cuantitativas se ha estudiado analizando las medias de posición y dispersión más relevantes: media, mediana, desviación estándar y rango, comprobando posteriormente la normalidad o no de las mismas mediante la determinación de la Kurtosis y/o el test de Kolmogorow-Smirnoff. Para las variables cualitativas se calcularon las distribuciones de frecuencia.

2.2.6.2. Asociación entre variables

Para analizar la existencia o no de asociaciones entre las variables consideradas en el presente estudio, se realizaron diversas pruebas estadísticas que exponemos a continuación, exigiéndose en todos los casos para considerar un resultado como estadísticamente significativo la obtención de una “p” < 0,05, si bien, para facilitar la comprensión del grado de las asociaciones preferimos en ocasiones aportar el valor de las “p” obtenidas.

A. ANALISIS BIVARIANTE

La evaluación de posibles relaciones entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba estadística del Chi Cuadrado en todos los casos, aplicando cuando fue necesaria la corrección de continuidad de Yates y prueba exacta de Fisher.

En el caso de estudiar asociaciones entre una variable cualitativa y otra cuantitativa se ha utilizado la prueba “t de Student- Fisher” para 2 muestras independientes (aplicando la aproximación de Wech cuando no existía igualdad de varianzas determinada por el test de Levine) y el Análisis de la varianza (ANOVA en una dirección) cuando la variable cualitativa tenía 3 o más valores.

Si las variables cuantitativas no cumplían criterios de normalidad o de homogeneidad de varianzas, o el número de casos analizados era menor de 20, se recurrió a las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Finalmente, la búsqueda de relación estadística entre dos variables cuantitativas se realizó mediante el coeficiente de correlación “r” de Spearman y mediante la prueba t de student para muestras relacionadas y en el caso de que alguna de estas variables fuera ordinal, tuviera una distribución no normal o existiera un número de casos inferior a 20, se utilizó la “rho” de Spearman

B. ANALISIS MULTIVARIANTE

Para analizar la relación entre la variación de los parámetros analíticos y clínicos inducidos por Interferón durante los meses de seguimiento y su relación con la respuesta hemos realizado Análisis de Supervivencia (Kaplan Meier) y utilizado el estadístico de contraste log rang.

2.2.6.3. Programa estadístico

Todos los resultados del presente trabajo se han obtenido utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.0 de la Universidad de Zaragoza.

ANEXOS

ANEXO 1:

Anexo 1: Criterios diagnósticos de EM.

Se ha diagnosticado de EM a los pacientes de acuerdo a los criterios de Poser establecidos en 1983 (132).

Dentro de la clasificación de Poser de la EM, hemos incluido en este estudio únicamente a los pacientes con EM clínicamente definida.

Esclerosis múltiple clínicamente definida:

1. Cuando ocurren dos brotes y dos evidencias clínicas.
2. Cuando ocurren dos brotes, una evidencia clínica de la lesión y una evidencia paraclínica de otra lesión separada.

Los dos brotes deben afectar a diferentes partes del SNC y estar separados en el tiempo por un mínimo de un mes de diferencia. Uno de los dos brotes debe afectar a una parte del SNC diferente a la demostrada por la evidencia clínica o paraclínica.

Hemos considerado según las recomendaciones de Poser las siguientes definiciones:

- **Brote:** se define como la aparición de uno o varios síntomas de disfunción neurológica, con o sin confirmación objetiva, que permanecen más de 24 horas.
- **Remisión:** se ha definido como, la desaparición de los síntomas, signos o ambos durante al menos 24 horas. Para ser considerada significativa debe persistir como mínimo un mes.
- **Evidencia clínica de la lesión:** es la presencia de signos de disfunción neurológica, demostrables por la exploración. Se admite que estos signos sean retrospectivos, si fueron evidenciados por un explorador competente.
- **Evidencia paraclínica de una lesión:** es la demostración por medio de una o varias pruebas de una lesión en el SNC; esta lesión puede no producir signos de disfunción neurológica y puede no haber causado síntomas. Las pruebas admitidas como evidencia paraclínica son: el test del baño caliente, los potenciales evocados, diversas técnicas de neuroimagen y la valoración urológica realizada por un experto.

ANEXO 2:

Clasificación de la EM según el perfil evolutivo.

Dentro de la clasificación clínica de la EM, según su perfil evolutivo hemos incluido en este estudio, únicamente a los pacientes con forma remitente recurrente y forma secundaria progresiva según los criterios de Lublin y cols (80):

- **EM forma Remitente-Recurrente (RR):**

Se caracteriza por la aparición de brotes, con recuperación completa o, con secuelas y déficit residual tras la recuperación. Los períodos entre las recaídas se caracterizan por ausencia de progresión. La duración mínima de los síntomas de un brote debe ser de 24 horas para que sea admitido como tal y el intervalo mínimo entre dos brotes debe ser de un mes.

- **EM Secundaria-Progresiva (SP):**

Se caracteriza por un curso inicial remitente-recurrente, seguido por progresión con o sin brotes ocasionales.

ANEXO 3:

SISTEMAS FUNCIONALES DE KURTZKE.

1. Función piramidal:

- 0= Normal.
- 1= Signos anormales sin disfunción.
- 2= Disfunción mínima.
- 3= Paraparesia o hemiparesia de leve a moderada. Monoparesia grave
- 4= Paraparesia o hemiparesia marcada. Monoplejía. Tetraparesia moderada.
- 5= Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia marcada.
- 6= Tetraplejía
- V= Desconocida.

2. Función cerebelosa:

- 0= Normal.
- 1= Signos anormales sin disfunción.
- 2= Ataxia leve.
- 3= Ataxia moderada de miembros o de tronco.
- 4= Ataxia grave de todos los miembros.
- 5= Incapacidad de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
- V= Desconocida.

3. Función de tronco cerebral:

- 0= Normal.
- 1= Sólo signos.
- 2= Nistagmo moderado u otra disfunción leve.
- 3= Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o disfunción moderada de otros pares craneales.
- 4= Disartria u otra disfunción marcadas.
- 5= Incapacidad para tragar o hablar.

4. Funciones sensoriales:

- 0= Normal.
- 1= Leve disminución de la sensibilidad vibratoria sólo en 1 ó 2 miembros.
- 2= Leve disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o propioceptiva, y/o disminución moderada de la vibración en 1 ó 2 miembros, o disminución de la sensibilidad vibratoria sólo en 3 ó 4 miembros.
- 3= Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o propioceptiva, y/o pérdida de la vibratoria en 1 ó 2 miembros, o leve disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas de sensibilidad propioceptiva en 3 ó 4 miembros.

4= Marcada disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o pérdida de la sensibilidad propioceptiva sólo o combinada en 1 o 2 miembros, o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución grave de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 miembros.

5= Pérdida esencialmente de sensibilidad en 1 ó 2 miembros, o moderada disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la sensibilidad propioceptiva en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.

6= Pérdida de sensibilidad de la cabeza hacia abajo.

V= Desconocida.

5. Función intestinal y urinaria:

0= Normal.

1= Leve vacilación, urgencia o retención urinaria.

2= Moderada urgencia o retención del intestino o de la vejiga, u ocasional incontinencia urinaria (autosondaje intermitente, compresión manual para evacuar la vejiga o evacuación ayudándose de los dedos en la defecación).

3= Frecuente incontinencia urinaria.

4= Necesita sonda casi constante (y constante uso de medidas para evacuar las heces)

5= Pérdida de función urinaria.

6= Pérdida de función intestinal y urinaria.

V= desconocida.

6. Función visual:

0= Normal.

1= Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.

2= Ojo más afectado con escotoma y agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59.

3= Ojo más afectado con gran escotoma, o disminución moderada del campo visual pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 29/99.

4= Ojo más afectado con máxima agudeza visual (corregida) de 20/100 hasta 20/200; grado 3 más agudeza visual máxima del ojo menos afectado de 20/60 o menos.

5= Ojo más afectado con máxima agudeza visual (corregida) inferior a 20/200; grado 4 más máxima agudeza visual del ojo mejor de 20/60 o menos.

6= Grado 5 más máxima agudeza visual del ojo mejor de 20/60 o menos.

V= Desconocida.

7. Funciones mentales:

- 0= Normal.
- 1= Solamente alteración del humor.
- 2= Leve disminución de la cognición.
- 3= Disminución moderada de la cognición.
- 4= Disminución marcada de la cognición
- 5= Demencia o síndrome orgánico cerebral grave.
- 6= Desconocida

8. Otras funciones:

a) Espasticidad:

- 0= Ninguna.
- 1= Leve (solo detectable)
- 2= Moderada (poca interferencia con la función)
- 3= Grave (gran interferencia con la función)
- V= Desconocida.

b) Otros:

- 0= Ninguno.
- 1= Cualquier otro hallazgo atribuible a la EM.
- V= Se desconoce.

ESCALA DEL ESTADO DE DISFUNCIÓN AMPLIADA DE KURTZKE (EDSS).

- 0** = Examen neurológico normal (todos los grados 0 en los sistemas funcionales).
- 1** = Sin disfunción, signos mínimos en un sistema funcional.
- 1.5** = Sin disfunción, signos mínimos en varios sistemas funcionales (más de un sistema funcional grado 1).
- 2** = Disfunción mínima en un sistema funcional (un sistema funcional grado 2, los otros 0 ó 1).
- 2.5** = Disfunción mínima en dos sistemas funcionales (dos sistemas funcionales grado 2, los otros 0 ó 1).
- 3** = Disfunción moderada en un sistema funcional (un sistema funcional grado 3, en los otros 0 ó 1) o leve disfunción en tres o cuatro sistemas funcionales (3 ó 4 sistemas funcionales grado 2, los otros 0 ó 1) pero manteniéndose el paciente en régimen ambulatorio.
- 3.5** = Paciente completamente ambulatorio pero con disfunción moderada en un sistema funcional (un sistema funcional grado 3) y uno ó dos sistemas funcionales grado 2 ó dos sistemas funcionales grado 3 ó cinco sistemas funcionales grado 2 (los otros 0 ó 1).
- 4** = Paciente completamente ambulatorio, autosuficiente, capaz durante 12 horas al día a pesar de una disfunción relativamente grave que consiste en un sistema funcional grado 4 (los otros 0 ó 1) o combinaciones de grados menores excediendo los límites de los puntos previos; capaz de andar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5** = Paciente totalmente ambulatorio, autosuficiente la mayor parte del día, sin asistencia, capaz de trabajar la jornada entera, pero que puede tener alguna limitación en la actividad total o requerir asistencia mínima; se caracteriza por una disfunción relativamente grave, que consiste en un sistema funcional de grado 4 (los otro grado 0 ó 1) o combinaciones de grados menores excediendo los límites de los puntos previos; capaz de andar sin ayuda o descanso unos 300 metros.
- 5** = Paciente ambulatorio, capaz de andar sin ayuda o descanso 200 metros; disfunción grave que puede impedir las actividades de todo el día (por ejemplo trabajar la jornada entera sin medidas especiales). Los equivalentes habituales en sistemas funcionales son grado 5 sólo, los otros 0 ó 1; o combinaciones de grados menores excediendo especificaciones para el punto 4.
- 5.5** = Paciente ambulatorio, capaz de andar 100 metros sin ayuda ni descanso. Existe disfunción grave que le impide las actividades cotidianas. Equivalentes habituales en los

- sistemas con un sistema funcional grado 5 sólo, los otros 0 ó 1, o combinaciones de grados menores excediendo los del punto 4. 0.
- 6** = Asistencia intermitente o constante (bastón, muletas) requerida para andar 100 metros con o sin descanso. Equivalente en los sistemas funcionales son las combinaciones con más de dos sistemas funcionales grado 3+.
- 6.5** = Asistencia bilateral constante (bastón, muletas etc.) requerida para andar 20 metros sin descanso. Equivalentes en los sistemas funcionales son las combinaciones con más de dos sistemas funcionales grado 3+.
- 7** = Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda, esencialmente relegado a la silla de ruedas, capaz de trasladarse con la silla de ruedas (hacer rodar las ruedas) sin ayuda; capaz de trasladarse en silla de ruedas unas 12 horas por día. Equivalentes en los sistemas funcionales son combinaciones con más de un sistema funcional grado 4+; muy raramente grado 5 piramidal sólo.
- 7.5** = Incapaz de subir más de unos pocos peldaños; relegado a la silla de ruedas; puede necesitar ayuda para trasladarse con ella; es capaz de mover las ruedas de una silla estándar pero no puede hacerlo durante todo el día; puede necesitar una silla con motor. Equivalente en los sistemas funcionales son combinaciones con más de un sistema funcional grado 4+.
- 8** = Esencialmente relegado en cama, en la silla o silla de ruedas, pero capaz de estar fuera de la cama gran parte del día; capaz de mantener muchas funciones de cuidado personal, generalmente conserva el uso efectivo de los brazos. Equivalente en los sistemas funcionales son las combinaciones, generalmente grado 4+ en distintos sistemas.
- 8.5** = Esencialmente relegado en cama gran parte del día; conserva algo de uso de los brazos; conserva algunas funciones de cuidado personal. Equivalente en los sistemas funcionales son las combinaciones, generalmente grado 4+ en varios sistemas.
- 9** = Paciente postrado en cama; puede comunicarse y comer. Equivalente en los sistemas funcionales son las combinaciones, sobre todo grado 4+.
- 9.5** = Paciente totalmente desvalido; incapaz de comunicarse efectivamente o comer/ tragar.
- 10** = Fallecimiento por EM.

RESULTADOS

CAPÍTULO 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

De un total de 166 casos inicialmente recopilados para el presente estudio, se han seleccionado finalmente 150 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, desestimándose 16 casos por las siguientes causas:

- 8 por recogida incorrecta de la puntuación EDSS,
- 3 porque iniciaron el tratamiento en otro centro y no disponíamos de datos uniformes.
- 2 por haber recibido tratamiento con corticoides iv el mes previo a la analítica basal,
- 3 que finalmente, aunque se había indicado y suministrado, no llegaron a iniciar el tratamiento con interferón.

1.1. FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

De los 150 pacientes de nuestra muestra, en 149 la Esclerosis Múltiple debutó con la forma remitente recurrente (RR). Un único paciente, varón, de 22 años lo hizo como EM progresiva recurrente (PR) (Tabla 10).

Al inicio del estudio (momento que coincide con el inicio del tratamiento con IFN), la mayoría de nuestros pacientes seguían presentando la forma clínica RR (37 mujeres y 94 hombres) excepto 19 de ellos (4 hombres y 5 mujeres) que se habían transformado en formas secundariamente progresivas (SP) (Tabla 10), entre ellos se incluyó, para realizar el análisis estadístico, el paciente que debutó como PR dado que estas formas clínicas presentan un comportamiento similar a las formas clínicas SP. Este paciente comenzó tratamiento a los 2 años de evolución de la enfermedad.

Formas clínicas	Remitente Recurrente (RR)			Secundariamente Progresiva (SP)			Progresiva Recurrente (PR)			
	Sexo	Total	♂	♀	Total	♂	♀	Total	♂	♀
Al inicio de la enfermedad		149	40	109	0	0	0	1	1	0
Al inicio del tratamiento		131	37	94	19	4	15	0	0	0

Tabla 10. Formas clínicas de EM al inicio de su enfermedad y en el momento de su inclusión en el estudio

1.2. DISTRIBUCIÓN EDAD-SEXO.

La mayoría de los pacientes de nuestra serie fueron mujeres (109 frente a 41 hombres), siendo la proporción global de mujeres/hombres de 2,66:1. Por otra parte, la mayoría tenían entre 25 y 45 años en el momento de su inclusión en el estudio (Figura 1).

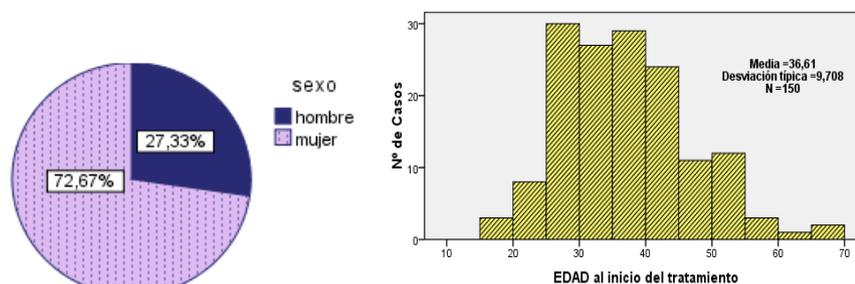


Fig 1. Distribución de la muestra total de pacientes por sexo y por grupos de edad

La edad media de nuestros pacientes en el momento del inicio del tratamiento fue de 36,6 años (DE=9,6. Amplitud: 17-66), situándose en los varones en 36,92 años (DE=9,8) y en 36,48 años (DE=9,7) para las mujeres, sin diferencias significativas ($p=0,805$). La figura 2 muestra que la distribución por sexo y décadas es homogénea para ambos sexos

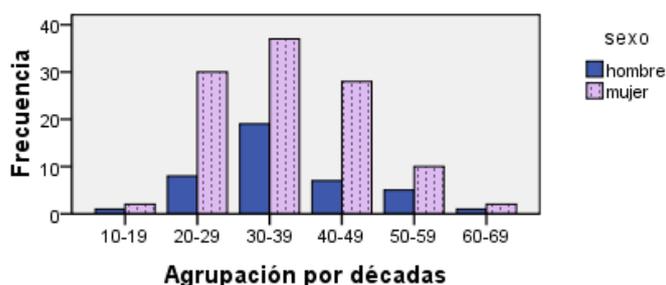


Fig 2. Distribución por sexo y década de la muestra total de pacientes.

No se registraron diferencias significativas por sexo entre ambas formas clínicas de EM ($p = 0,51$), siendo la proporción mujeres/varones de 2,54 en las RR y de 3,75 en las SP. Sin embargo, los pacientes con la forma clínica RR en el momento del inicio del estudio fueron significativamente más jóvenes (en 8,22 años de media) que los pacientes con forma clínica SP ($35,35 \pm 9,12$ años frente a $43,78 \pm 10,81$; $p= 0,0005$; IC 95 %: 3,69-12,76 años), siendo ambas distribuciones uniformes como puede verse en la figura 3.

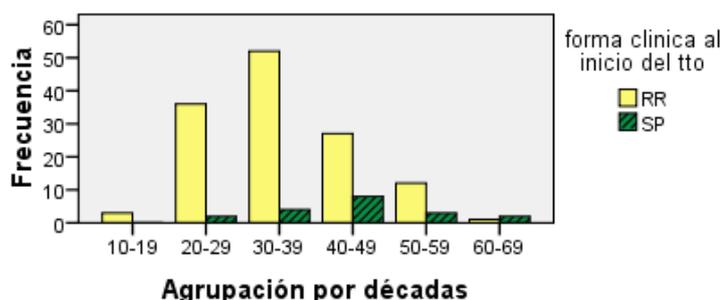


Fig 3. Distribución de la muestra total de pacientes por forma clínica y décadas

1.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En la presente muestra, la EM debutó a una edad media de $29,13 \pm 8,71$ años, mientras que el tratamiento con interferón se inició a los $36,60 \pm 9,70$ años, por lo que el tiempo medio de evolución de la enfermedad en nuestros pacientes desde el inicio de la misma hasta el inicio del tratamiento fue de $89,54 \pm 89,47$ meses ($7,46 \pm 7,45$ años) (Tabla 11).

Sexo	Nº de casos	Edad de debut de la enfermedad	Edad de inicio del tratamiento	Tiempo hasta inicio del tratamiento
		años	años	meses
Hombres	41	$30,21 \pm 7,82$	$36,92 \pm 9,80$	$78,63 \pm 76,81$
Mujeres	109	$28,71 \pm 9,03$	$36,48 \pm 9,71$	$93,64 \pm 93,79$
TOTAL	150	$29,13 \pm 8,71$	$36,60 \pm 9,70$	$89,54 \pm 89,47$
Diferencias (p)		N.S.	N.S.	N.S.

Tabla 11. Diferencias por sexo entre las edades al debut y en el inicio de tratamiento.

En dicha tabla podemos comprobar que no existieron diferencias significativas por sexo en ninguna de las edades anteriormente comentadas. Sin embargo, al analizar las diferencias por formas clínicas de la enfermedad (Tabla 12) vemos que mientras que la edad de inicio de la enfermedad es similar en ambas, la edad de inicio del tratamiento con interferón (y por lo tanto el tiempo de evolución de la enfermedad) es significativamente superior en casi 9 años en las formas SP respecto a las RR ($p < 0,05$).

Forma Clínica	Nº de casos	Edad de debut de la enfermedad	Edad de inicio del tratamiento	Tiempo hasta inicio del tratamiento
		años	años	meses
RR	131	$29,14 \pm 8,19$	$35,56 \pm 9,12$	$76,62 \pm 74,11$
SP	19	$29,00 \pm 12,06$	$43,79 \pm 10,81$	$178,57 \pm 130,44$
TOTAL	150	$29,12 \pm 8,71$	$36,60 \pm 9,70$	$89,54 \pm 89,47$
Diferencias (p)		N.S.	0,0001	0,003

Tabla 12. Diferencias por forma clínica de la EM entre las edades al debut y en el inicio de tratamiento.

En la figura 4 podemos observar gráficamente dichas diferencias

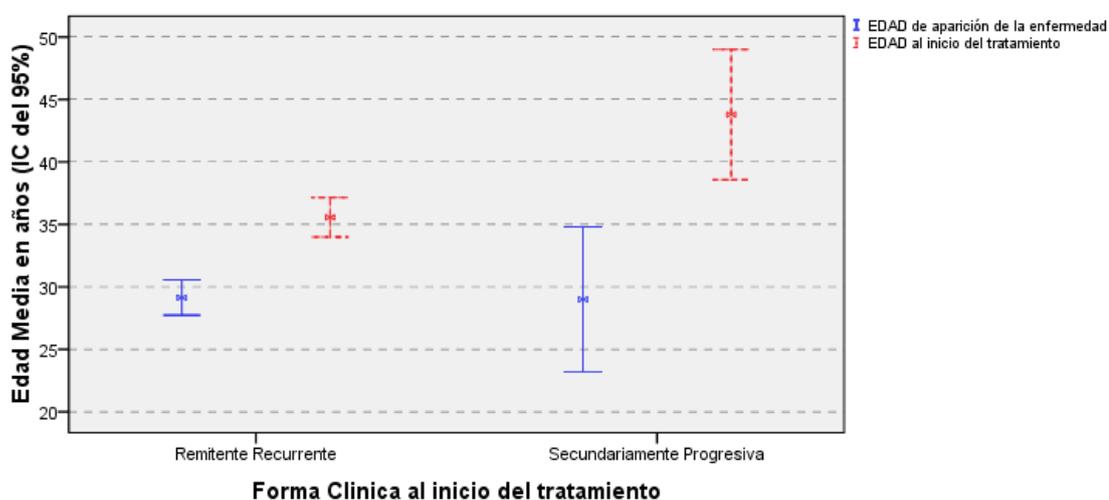


Fig 4. Diferencias por forma clínica de la EM entre las edades al debut y en el inicio de tratamiento.

1.4. AÑO DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON

Al analizar el número de pacientes tratados con beta-IFN en función del año en que se inició el estudio y su forma clínica observamos un “pico inicial” (en 1996 para las formas RR y en 1999 para las SP) y posteriormente una disminución en los dos últimos años, como puede observarse en la tabla 13:

Inicio tto	N	RR/SP	Tiempo desde debut hasta inicio de tratamiento (meses)
			p>0,05
Año 1995	11	11/0	94,00±98,94
Año 1996	29	29/0	74,62±52,88
Año 1997	5	5/0	117,40±97,12
Año 1998	7	7/0	127,14±85,69
Año 1999	24	16/8	113,12±103,43
Año 2000	20	18/2	69,80±65,66
Año 2001	26	21/5	96,88±105,17
Año 2002	17	14/3	96,17±125,54
Año 2003	11	10/1	44,63±35,06

Tabla 13. Meses de evolución de la enfermedad según el año de inicio del tratamiento con interferón.

Por otra parte, al estudiar el tiempo de evolución de la EM en función de la Forma Clínica y del año en el que se inició el tratamiento, vemos que existen diferencias significativas entre formas RR y SP: (t student p=0,03), sin que sean llamativas las diferencias entre los distintos años analizados (Fig 5)

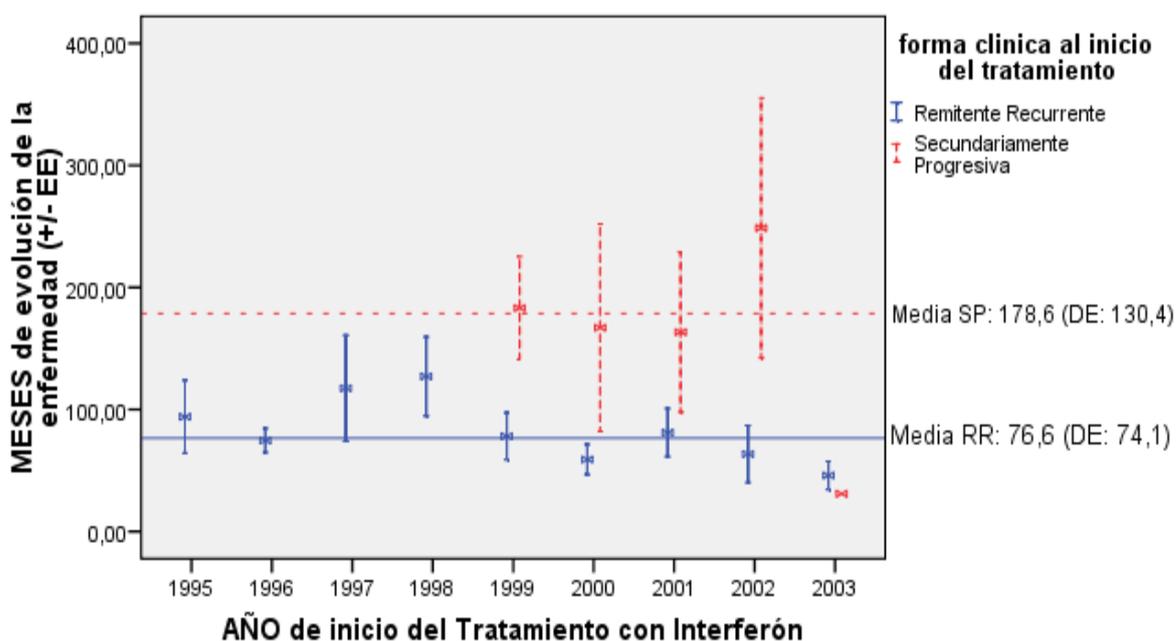


Fig 5. Tiempo de evolución de la EM en función de la Forma Clínica y del año de inicio del tratamiento.

1.5. MESES DE SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO.

El tiempo de seguimiento máximo fijado para el presente estudio fue de 36 meses. Un total de 74 pacientes (49,3%) completaron este período, mientras que otros 52 (34,7% del total) finalizaron el estudio cuando se cerró la recogida de datos. En los restantes 24 pacientes (15% del total de la muestra) la recogida de datos finalizó precozmente por causas diversas que quedan recogidas en la Tabla 14.

Causa fin de seguimiento	N	%
Seguimiento completo (36m)	74	49,3%
Corte del estudio	52	34,7%
Cambio de Terapia	13	8,7%
Embarazo	2	1,3%
Causa desconocida	9	6%
TOTAL	150	100%

Tabla 14. Causas de finalización del estudio.

Globalmente, el seguimiento medio de los pacientes en la muestra total de 150 casos, fue de 27,62 meses. (DE=9,90); con un mínimo de 3 y un máximo de 38 meses, sin que existieran diferencias en dicha variable por sexo ni entre las dos formas clínicas de la enfermedad ($p = 0,24$ y $0,49$ respectivamente)

Al analizar si existían diferencias en la duración del estudio en función del año en el que se inició el tratamiento, podemos comprobar (Fig 6) que casi todos nuestros pacientes han presentado un seguimiento completo excepto los dos últimos años, debido el propio diseño del estudio (cierre de recogida de datos a finales 2003); no hubo diferencias significativas entre las formas clínicas RR y SP (t de student, $p = 0,68$)

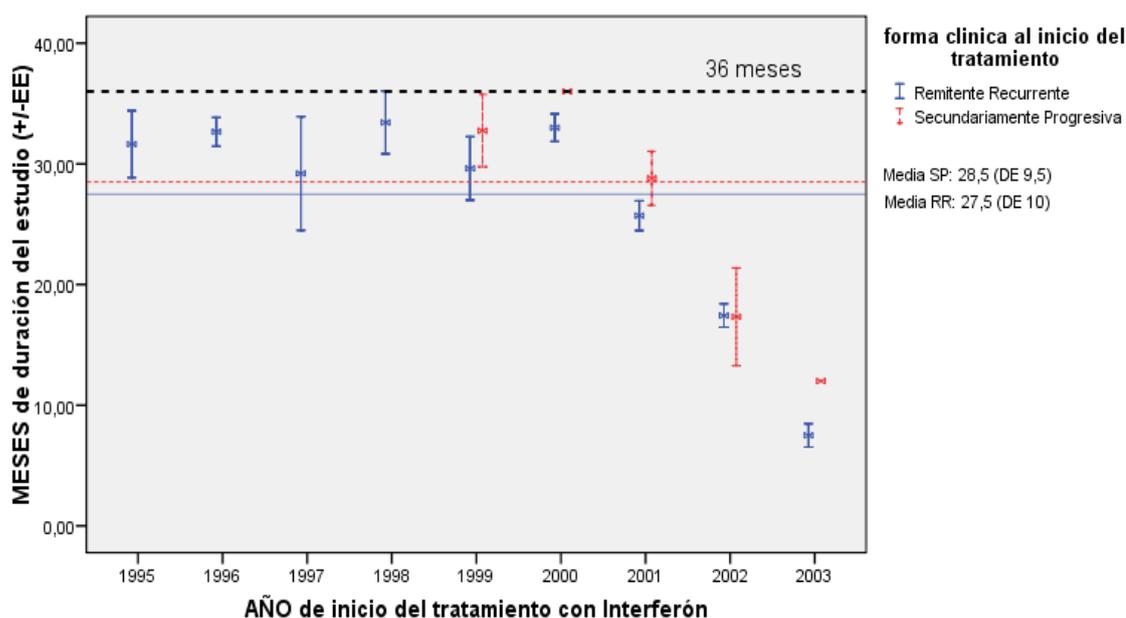


Fig 6. Tiempo de seguimiento del estudio en función de la Forma Clínica y del año de inicio del estudio.

1.6. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

EL 4% del total de los pacientes tenían antecedentes familiares de Esclerosis Múltiple, 2,4% de los hombres y un 4,6% de las mujeres ($p>0,05$) (Tabla 15).

Sexo	Antecedentes familiares $p>0,05$	
	NO	SI
Hombres	40 (97,6%)	1 (2,4%)
Mujeres	104 (95,4%)	5 (4,6%)
TOTAL	144 (96%)	6 (4,0%)

Tabla 15. Antecedentes familiares por sexo.

No hubo diferencias significativas entre tener antecedentes familiares de EM y el sexo o la forma clínica al inicio del tratamiento ($p>0,05$) (Tabla 16). Estos datos son poco valorables debido al escaso número de casos.

Formas clínicas	Antecedentes familiares $p>0,05$	
	NO	SI
RR	126	5
SP	18	1
total	144 (96%)	6 (4%)

Tabla 16. Antecedentes familiares según la forma clínica.

1.7. TIPOS DE INTERFERÓN.

En el presente estudio, el interferón más utilizado fue el beta-1b (Betaseron ® /Betaferon ®) en 98 pacientes (65,3%), en tanto que los 52 pacientes restantes fueron tratados con un tipo de interferón beta-1a (figura 7): subcutáneo (Avonex ® en un 18,7%) o intramuscular (Rebif 22® en el 10,7% y Rebif 44 ® en el 5,3%)

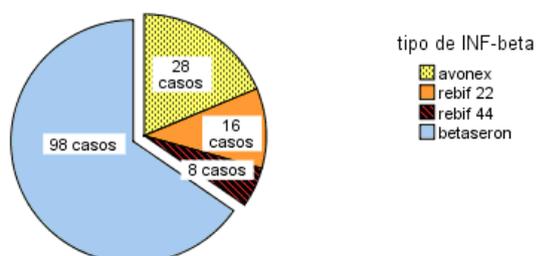


Fig 7. Tipo de interferón beta utilizado en el presente estudio.

No hubo diferencias significativas en el tipo de interferón por sexo (Tabla 17). Respecto a la forma clínica, los 19 pacientes con EMSP fueron tratados con Interferón beta 1b, único fármaco aprobado para esta indicación en el momento del estudio. De los 131 pacientes con EMRR, el 60,3% lo fueron con interferón beta-1b en tanto que un 39,7% lo fue con interferón beta-1a (Tabla 17).

	Tipos de Interferón				N
	AVONEX	REBIF 22	REBIF 44	BETASERON	
Hombres	6	2	2	31	41
Mujeres	22	14	6	67	109
TOTAL	28	16	8	98	150
% en Total	18,7 %	10,7 %	5,3 %	65,3 %	100 %
Formas RR	28	16	8	79	131
% en RR	21,4 %	12,2 %	6,1 %	60,3 %	100 %
Formas SP	0	0	0	19	19
% en SP	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %

Tabla 17. Tipo de interferón beta utilizado según el sexo y forma clínica de EM.

La dosis inicial de beta-interferón fue reducida a lo largo del estudio en 16 pacientes, siendo el tratamiento con REBIF 22 el que proporcionalmente fue disminuido más frecuentemente (1/3 de los casos), aunque las diferencias con respecto a los otros tratamientos no fueron significativas (chi cuadrado global: $p=0,173$) (Fig 8).

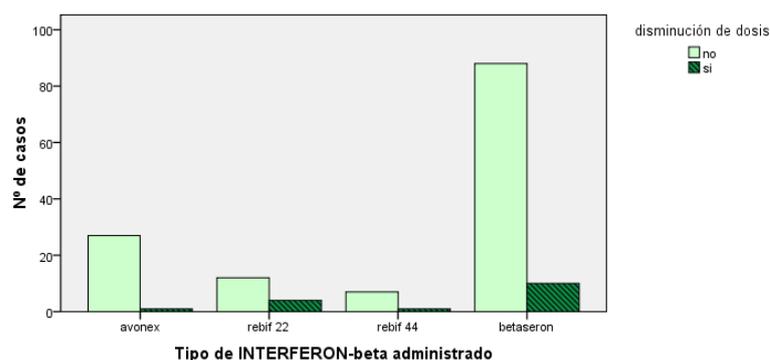


Fig 8. Pacientes que redujeron su dosis de beta-interferón a lo largo del estudio.

1.8. NÚMERO DE BROTES EN LOS DOS AÑOS PREVIOS Y TRAS EL TRATAMIENTO.

La media de brotes en los dos años previos al tratamiento fue de $2,54 \pm 1,2$. En la tabla 18 podemos observar el nº de pacientes distribuidos por sexo que presentaron un determinado número de brotes. No observando diferencias significativas entre hombres y mujeres.

nº brotes en los 2 años previos	Total pacientes	Nº de Hombres	Nº de Mujeres
		$p > 0,05$	
0	11	1	10
1	9	3	6
2	56	14	42
3	43	15	28
4	23	6	17
5	6	2	4
6	1	0	1
Media de Nº brotes/mes	0,10±0,05	0,11±0,04	0,10±0,05

Tabla 18. nº de brotes en los dos años previos al tratamiento por paciente y sexo

Sí que existieron sin embargo, diferencias acusadas y estadísticamente significativas del nº de brotes en los 2 años previos al tratamiento entre las formas clínicas RR y SP, como puede apreciarse en la figura 9, lo que justifica el estudio por separado de esta variable en función de la forma clínica de la enfermedad.

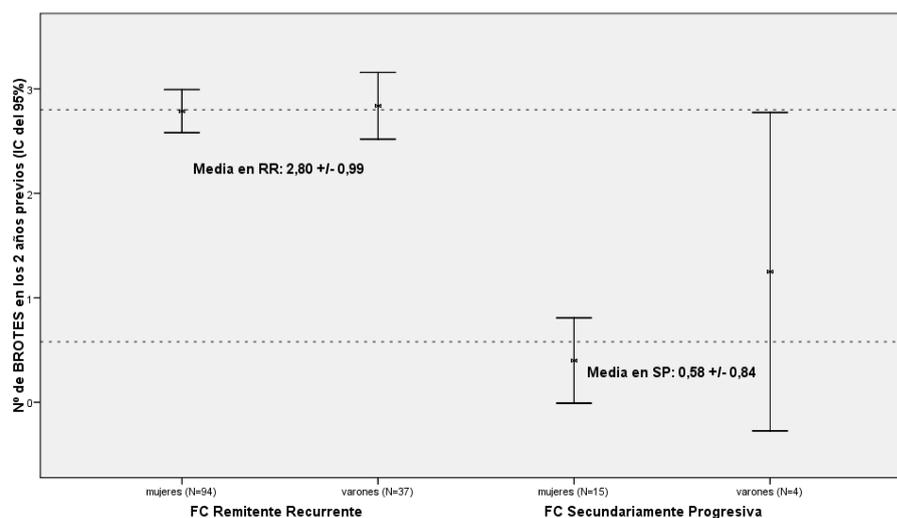


Fig 9. Media Brotes en los 2 años previos por forma clínica y sexo y diferencias RR-SP

El número de brotes entre revisiones osciló de 0 a 2 brotes como se muestra en la tabla 19.

	Meses de tratamiento							
	1M	3M	6M	12M	18M	24M	30M	36M
Nº pacientes con:								
0 Brotes	143	131	119	105	100	84	72	58
1 Brote	7	19	27	31	25	26	12	14
2 Brotes	0	0	2	4	1	1	1	1
Total	150	150	148	140	126	111	85	73
Media de Nº brotes/mes	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04

Tabla 19. Nº de brotes y tasa de brotes/mes en cada revisión.

La media de brotes de los dos primeros años de tratamiento con Interferón fue de $1,16 \pm 1,28$ brotes/dos años. Los pacientes tuvieron una media de $1,45 \pm 1,48$ brotes menos en los dos años posteriores al tratamiento que en el mismo período previo al tratamiento.

Se realizó el índice de brotes/mes para comparar la media de brotes previos y posteriores al tratamiento con interferón: la media de brotes/mes previa al tratamiento fue de $0,11 \pm 0,05$ y la media tras el tratamiento osciló en cada revisión de 0,04 a 0,06 observándose una reducción del número de brotes (Fig 10) en aproximadamente un 50% (Tabla 20)

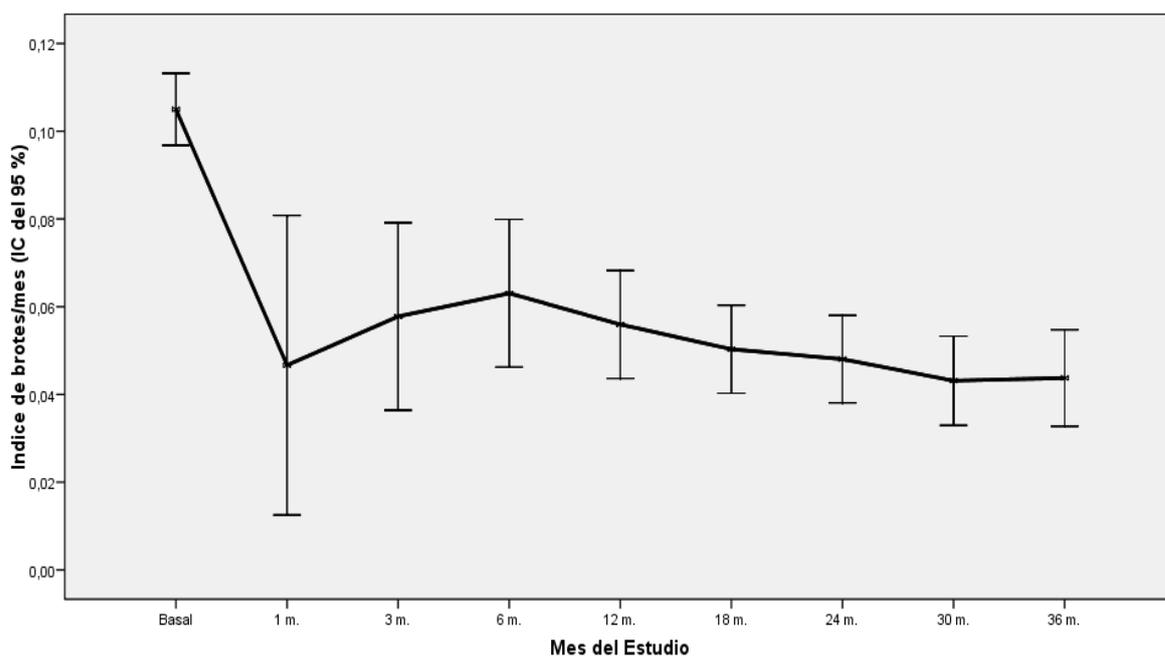


Fig 10. Media de brotes/mes basal y a lo largo del seguimiento.

Causa fin de seguimiento	N	%	Tasa de brotes 2 años previos	Tasa de brotes a los 2 años tto
Seguimiento completo (36m)	74	49,3%	0,11	0,05
Corte del estudio	52	34,7%	0,09	0,04
Cambio de Terapia	13	8,7%	0,10	0,02
Embarazo	2	1,3%	0,12	0,16
Causa desconocida	9	6%	0,08	0,05
TOTAL	150	100%		

Tabla 20. Tasa de brotes/mes según causa de finalización del seguimiento previa al tratamiento y a los dos años.

En la tabla 20 podemos observar como independientemente de la causa del final del estudio la tasa de brotes/mes disminuye tras el tratamiento con interferón.

1.9. EDSS BASAL Y A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

En la tabla 21 se recoge el número de pacientes en cada revisión agrupados por su discapacidad funcional (según la escala de discapacidad EDSS). En negrita se resalta la puntuación EDSS que sufren el mayor número de pacientes en cada revisión.

Nº de pacientes con EDSS:															N
	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6,5	7	
Meses de tto:															
0 Mes	18	16	11	33	14	11	16	9	2	8	3	7	2	0	150
1º Mes	25	15	15	30	10	14	9	7	2	9	5	4	4	0	149
3º Mes	22	17	14	31	11	13	10	6	2	10	4	5	4	0	149
6º Mes	22	18	11	26	13	15	11	5	4	10	2	8	3	0	148
12º Mes	20	13	12	27	8	12	15	5	2	9	3	11	3	0	140
18º Mes	21	13	9	26	12	9	10	7	0	5	2	8	5	0	127
24º Mes	21	11	9	17	10	7	13	3	1	5	1	9	2	3	112
30º Mes	16	4	7	18	5	8	5	3	3	3	1	7	2	3	85
36ª Mes	15	5	6	11	8	7	3	2	2	3	0	7	2	4	75

Tabla 21. EDSS basales y en cada revisión.

Las medias EDSS en cada revisión se pueden observar en la figura 11 y en la tabla 22 siendo la basal de $2,53 \pm 1,65$.

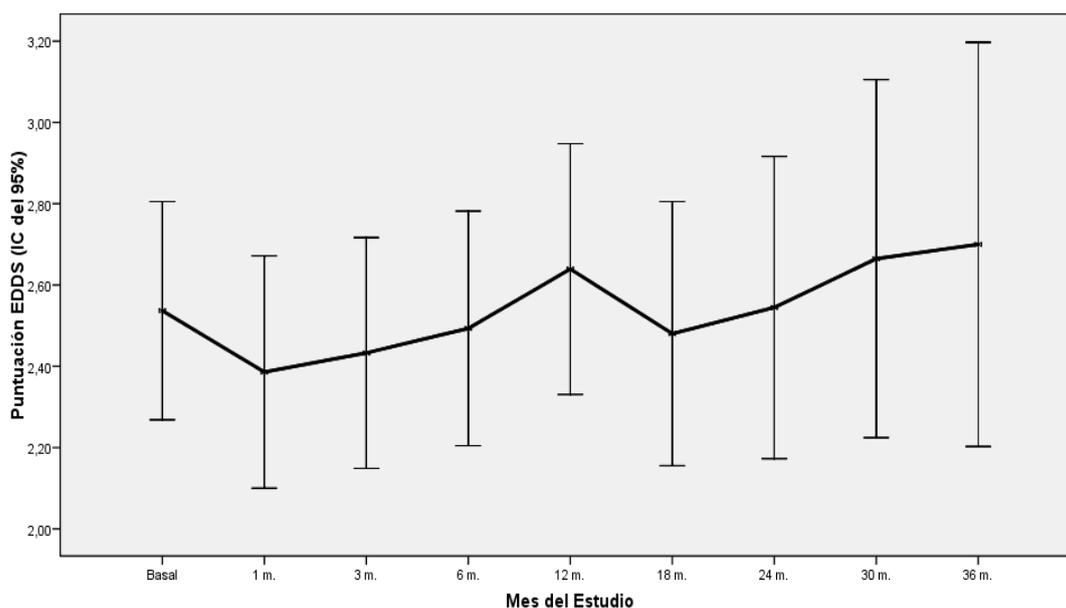


Fig. 11. Media EDSS en cada revisión.

EDSS (meses)	Mínimo	Máximo	Media \pm dt	N
EDSS 0 m	0	6,5	$2,53 \pm 1,65$	150
EDSS 1 m	0	6,5	$2,38 \pm 1,76$	149
EDSS 3 m	0	6,5	$2,43 \pm 1,75$	149
EDSS 6 m	0	6,5	$2,49 \pm 1,77$	148
EDSS 12 m	0	6,5	$2,63 \pm 1,84$	140
EDSS 18 m	0	6,5	$2,48 \pm 1,84$	127
EDSS 24 m	0	7	$2,54 \pm 1,98$	112
EDSS 30 m	0	7	$2,66 \pm 2,04$	85
EDSS 36 m	0	7	$2,70 \pm 2,16$	75

Tabla 22. EDSS medio en cada revisión

No encontramos diferencias significativas en la distribución por sexo y, como podemos comprobar gráficamente en la figura 12, la distribución es uniforme para ambos sexos, aunque se aleja algo de la normal

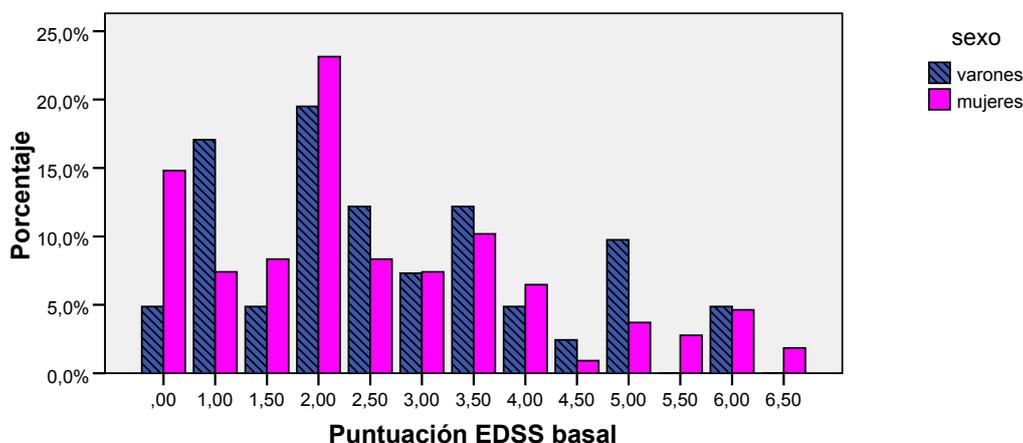


Fig 12. Distribución por sexo de la puntuación EDSS de los pacientes.

Sin embargo, sí que existieron diferencias acusadas y estadísticamente significativas de la puntuación EDSS basal (en el momento de iniciar el tratamiento) entre las formas clínicas RR y SP, como puede apreciarse en la figura 13 y la tabla 23, lo que justifica el estudio por separado de esta variable en función de la forma clínica de la enfermedad. Siendo mayor en las formas SP que en la RR.

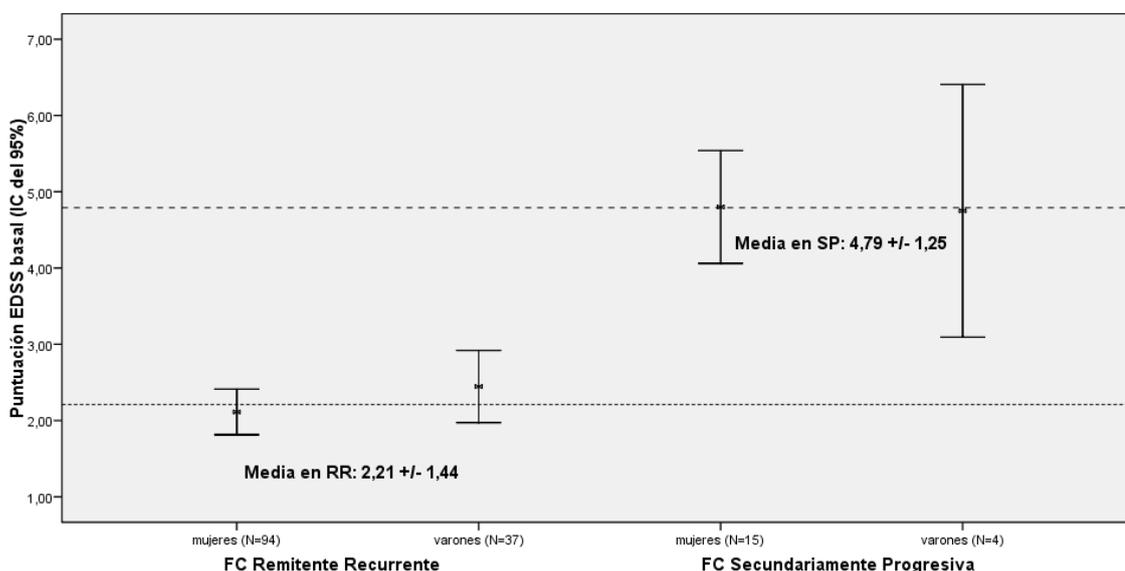


Fig 13. Media de EDSS basal por forma clínica y sexo.

	RR	SP
EDSS 0 m	2,21 ± 1,44	4,79 ± 1,25
EDSS 12 m	2,21 ± 1,53	5,36 ± 1,23
EDSS 24 m	2,06 ± 1,60	5,66 ± 1,20
EDSS 36 m	2,21 ± 1,80	6,22 ± 0,93

Tabla 23. Media de EDSS según la forma clínica

1.10. FACTORES ASOCIADOS A CAMBIOS LIPÍDICOS EN LA MUESTRA

Durante el estudio se recogieron diferentes factores (Tabla 24) que podían alterar el metabolismo lipídico, como el tratamiento con gabapentina, betabloqueantes o hipolipemiantes, la afectación tiroidea, la diabetes, el seguimiento o no de una dieta, así como si se redujo la dosis de Interferón por alguna causa.

	N	%
Tratamiento con Gabapentina	8	5,3%
Hipotiroidismo	10	6,7%
Hipertiroidismo	5	3,3%
Hipolipemiantes	8	5,3%
Dieta	9	6%
Diabetes	4	2,7%
Disminución de dosis	16	10,7%
Betabloqueantes	5	3,3%

Tabla 24. Factores asociados a cambios lipídicos en la muestra.

Se analizaron estos factores con respecto al sexo y a la forma clínica al inicio del tratamiento. En nuestra muestra se observó que el hipotiroidismo afectó exclusivamente al sexo femenino ($p < 0,05$). No habiendo otras diferencias significativas entre géneros con respecto a estos factores que estaban uniformemente distribuidos en la muestra.

Entre las formas clínicas RR y SP hubo diferencias significativas en el nº de pacientes que efectuaban dieta por alguna causa (perder peso, diabetes...), siendo mayor el nº de pacientes con dieta en el grupo de EMSP ($p < 0,05$) (Tabla 25).

	Sexo			Forma clínica		
	Hombres	Mujeres	p	RR	SP	p
Gabapentina	1(2,4%)	7 (6,4%)	$p > 0,05$	8 (6,1%)	0 (0%)	$p > 0,05$
Hipotiroidismo	0 (0%)	10 (9,2%)	$p < 0,05$	8 (6,1%)	2 (10,5%)	$p > 0,05$
Hipertiroidismo	3 (7,3%)	2 (1,8%)	$p > 0,05$	4 (3,1%)	1 (5,3%)	$p > 0,05$
Hipolipemiantes	3 (7,3%)	5 (4,6%)	$p > 0,05$	7 (5,3%)	1 (5,3%)	$p > 0,05$
Dieta	2 (4,9%)	7 (6,4%)	$p > 0,05$	5 (3,8%)	4 (21,1%)	$p < 0,05$
Diabetes	1 (0,7%)	3 (2,0%)	$p > 0,05$	2 (1,5%)	2 (10,5%)	$p = 0,078$
Reducción dosis	7 (17,1%)	9 (8,3%)	$p > 0,05$	12 (9,2%)	4 (21,1%)	$p > 0,05$
Beta-bloqueantes	2 (4,9%)	3 (2,8%)	$p > 0,05$	4 (3,1%)	1 (5,3%)	$p > 0,05$

Tabla 25. Factores asociados a cambios lipídicos diferenciados por sexo y forma clínica.

1.11. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES DE LA MUESTRA: TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL, ACIDO ÚRICO, GOT Y GPT.

Los valores basales medios de los parámetros analíticos determinados en el presente estudio, así como sus diferencias significativas en función del sexo y la forma clínica de la EM quedan recogidos en la tabla 26:

Parámetros analíticos basales	Media \pm Dt	Diferencias por Sexo (p)	Diferencias entre RR/SP (p)
• Triglicéridos	90,13 \pm 45,34	p>0,05	p>0,05
• Colesterol	211 \pm 40,2	p>0,05	p>0,05
• Acido úrico	4,15 \pm 1,12	♂>♀ (p<0,01)	p>0,05
• GOT/AST	18,88 \pm 10,58	♂>♀ (p<0,05)	p>0,05
• GPT/ALT	22,88 \pm 25,44	♂>♀ (p<0,05)	p>0,05

Tabla 26. Valores de los parámetros analíticos basales y significación de las diferencias por sexo y forma clínica

Los valores medios de los triglicéridos plasmáticos basales en la muestra total fueron 90,14 \pm 45,34 mg/dl, sin que encontráramos diferencias significativas entre hombres y mujeres ni entre pacientes con EMRR y EMSP, como puede apreciarse en la figura 14.

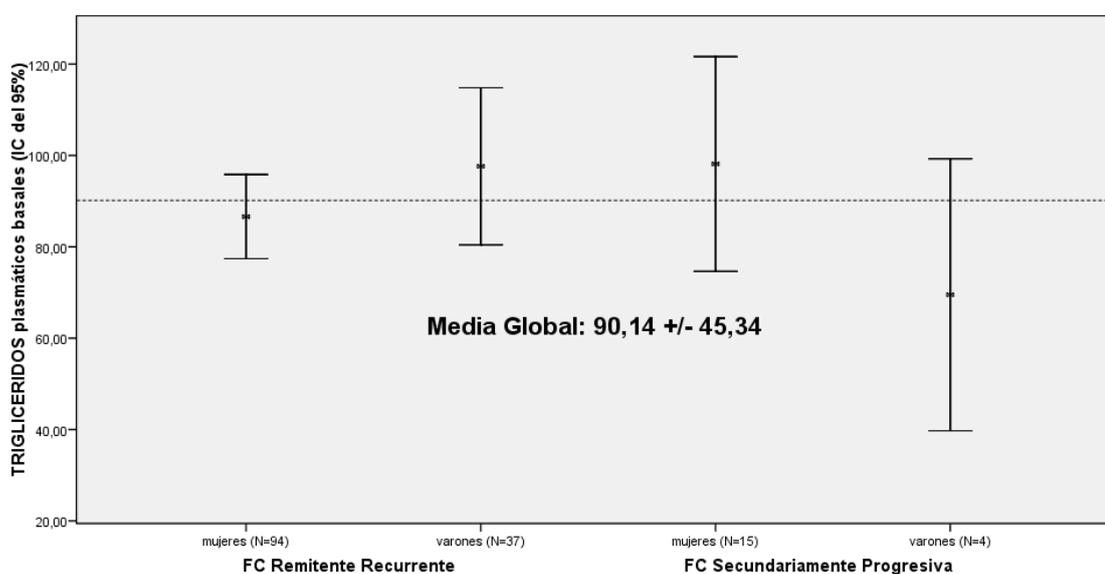


Fig 14. Media de Triglicéridos plasmáticos basales por forma clínica y sexo y valores del global.

Tampoco apreciamos en nuestra muestra diferencias significativas en lo que respecta a las cifras de colesterol plasmático basal, con una media de 211, 62 \pm 40,16 mg/dl (Fig 15).

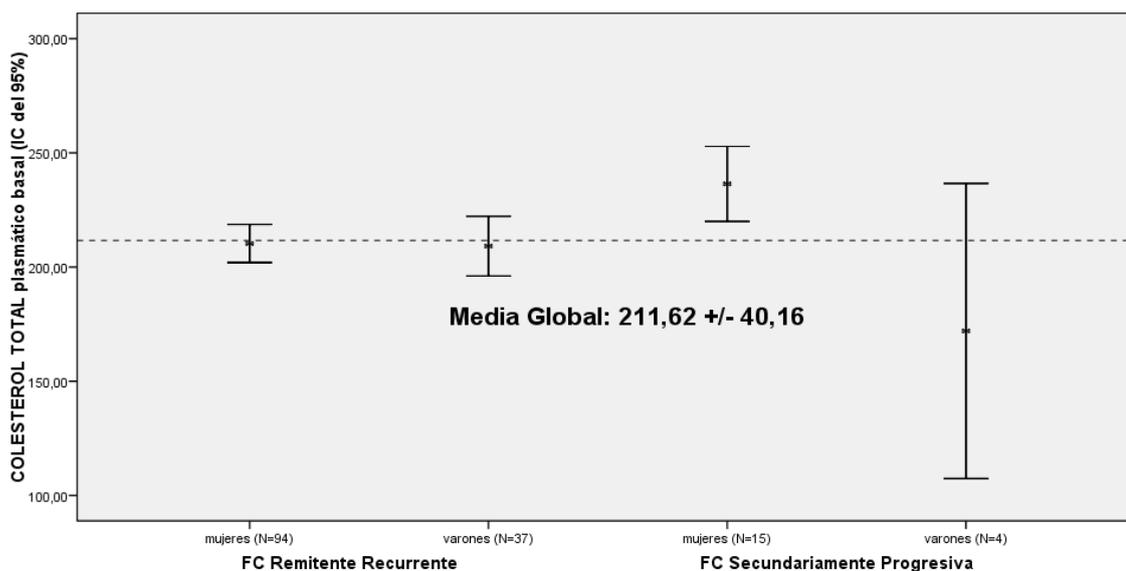


Fig 15. Media de Colesterol Total plasmático basal por forma clínica y sexo y valores del global.

Sin embargo, los valores basales de ácido úrico, GOT y GPT plasmáticas fueron significativamente superiores en los varones respecto a las mujeres (Tabla 27), lo que justifica el estudio por separado de esta variable en función del sexo del paciente, sin que se apreciaran diferencias entre formas clínicas RR versus SP

Valores basales	N	Triglicéridos	Colesterol	Acido úrico	GOT	GPT
Hombres	41	94,87±49,90	205,53±40,31	5,22±1,11	21,78±14,20	31,53±32,71
Mujeres	109	88,26±43,53	213,93±40,05	3,75±0,81	17,78±8,65	19,60±21,35
Diferencia (p)	150	N.S.	N.S.	p < 0,0001	p=0,039	p=0,01

Tabla 27. Diferencias de los parámetros analíticos basales entre hombres y mujeres.

Dichas diferencias quedan representadas gráficamente en las figuras 16 y 17.

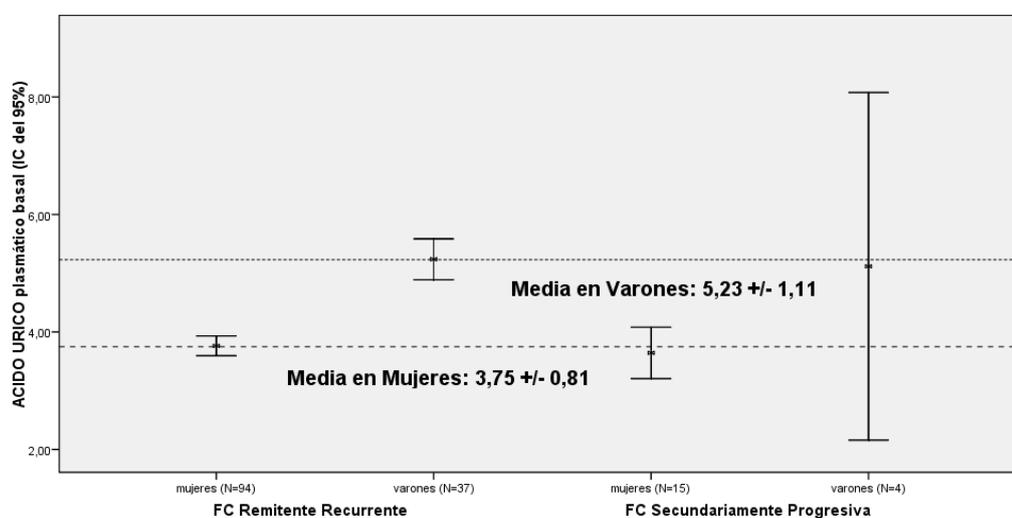


Fig 16. Media de Ácido Úrico plasmático basal por forma clínica y sexo y diferencias significativas por sexo.

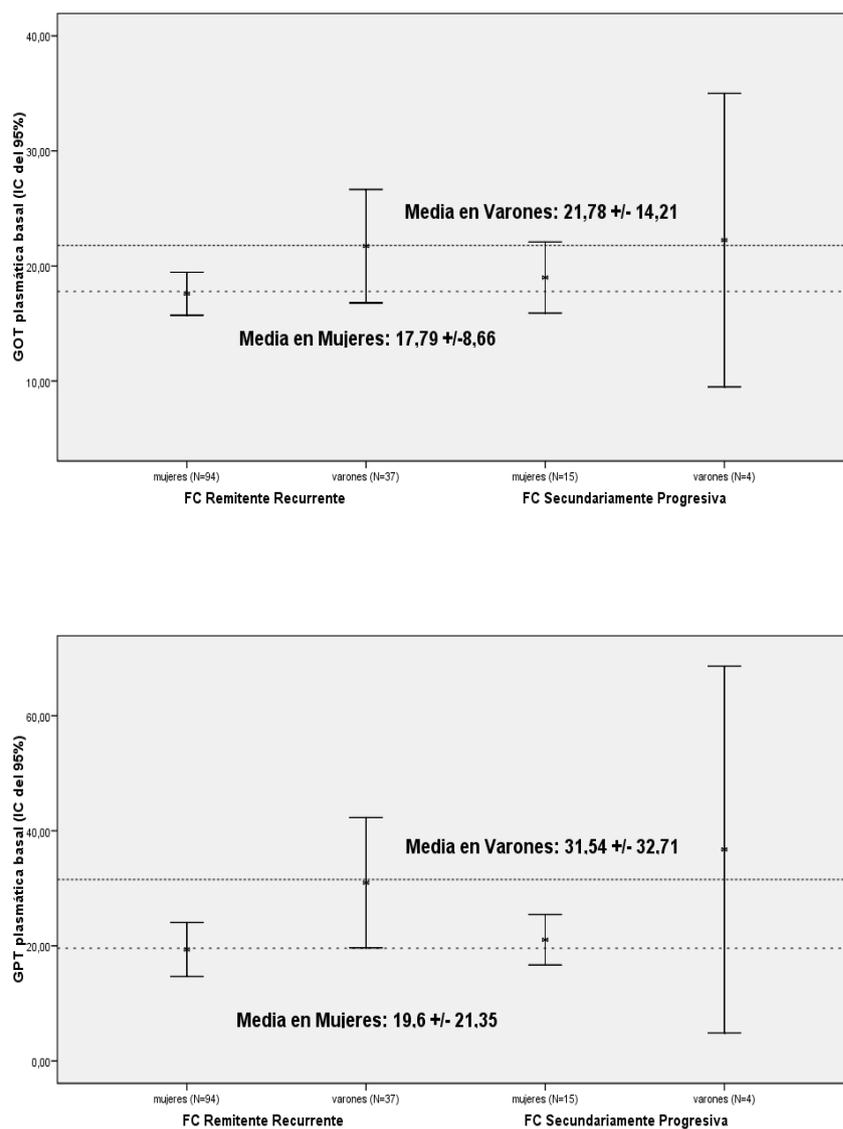


Fig 17. Media de GOT y GPT plasmática basal por forma clínica y sexo y diferencias significativas por sexo.

CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS CON RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO CON INTERFERON.

2.1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES (FRACASO TERAPEÚTICO) Y FORMA CLÍNICA.

Globalmente, en el conjunto de la muestra total, un 27,3% de los pacientes cumplieron criterios de “no respuesta a tratamiento” (o fracaso terapéutico) siguiendo los criterios de Río y cols. (295) según se han especificado con anterioridad (Tabla 28) en tanto que el 72,7% fueron considerados “respondedores” en el momento de finalizar el estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo.

	N	%	Sexo H/M (p >0,05)
No respondedores (fracaso terapéutico)	41	27,3%	11 / 30
Respondedores	109	72,7%	30 / 79

Tabla 28. Porcentajes de respondedores y no respondedores en la muestra global.

Sin embargo, comprobamos una acusada diferencia en la respuesta terapéutica en función de la forma clínica de EM y así las formas RR respondieron significativamente mejor al tratamiento con interferón que las formas SP ($p < 0,001$) (Tabla 29).

	RR	%RR	SP	%SP	p
Respondedores	102	77,9%	7	36,8%	p < 0,05
No Respondedores	29	22,1%	12	63,2%	
		100%		100%	

Tabla 29. Porcentaje de respondedores según forma clínica de EM.

La respuesta al tratamiento con beta-interferón en las formas RR (77,9%) contrasta con la de las formas SP (36,8%) como puede observarse gráficamente en la figura 18.

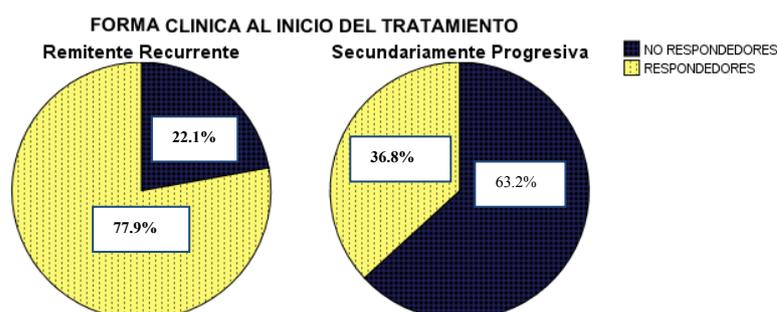


Fig 18. Porcentaje absoluto de respondedores/no respondedores en función de la forma clínica de EM.

2.2. TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y TIEMPO HASTA EL FRACASO TERAPEUTICO.

Como hemos comentado en el apartado anterior, el seguimiento medio de los pacientes en la muestra total de 150 casos fue de 27,62 meses, situándose en los respondedores en 27,35 meses y en lo no respondedores en $28,37 \pm 10,73$ años (Tabla 30), sin que existieran diferencias significativas entre ambas cifras ($p= 0,57$).

	N	Meses de seguimiento de los pacientes	Meses hasta fracaso / Éxito-censura
No respondedores (fracaso terapéutico)	41	$28,37 \pm 10,73$	$9,21 \pm 7,42$
Respondedores	109	$27,35 \pm 9,62$	$27,31 \pm 9,72$
Total	150	$27,62 \pm 9,90$	$22,36 \pm 12,19$

Tabla 30. Meses de seguimiento de los pacientes. Diferencias entre respondedores y No respondedores.

La media de tiempo en meses hasta el fracaso terapéutico para los pacientes no respondedores fue de 9,21 meses. Aunque puede extrañar la gran diferencia entre esta cifra y el tiempo de seguimiento de los pacientes, hay que recordar que en el momento de la recogida de datos no se consideraban los mismos criterios de respuesta al tratamiento que se usan actualmente, planteándose el estudio como observacional de hasta 36 meses y valorando finalmente el fracaso o respuesta terapéutica al final del estudio con los criterios Río y cols. del 2005 (295).

Si comparamos el tiempo hasta que aparece el evento (fracaso terapéutico) entre las dos formas clínicas de EM, vemos que éste aparece más precozmente en las SP respecto a las RR (una media de 3,5 meses antes) sin que las diferencias sean estadísticamente significativas (t student; $p=0,116$) (Tabla 31).

Meses hasta Fracaso en no respondedores	Nº casos	Mínimo	Máximo	Media \pm Dt
Formas RR	29	3	30	$10,24 \pm 7,96$
Formas SP	12	3	18	$6,75 \pm 5,45$
Muestra Total	41	3	30	$9,21 \pm 7,42$

Diferencias RR/SP: $p < 0,05$.

Tabla 31. Tiempo medio hasta el fracaso terapéutico. Diferencias entre formas clínicas.

2.3. EDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La edad de debut de la EM de los pacientes respondedores fue de $28,32 \pm 8,25$ años frente a $31,26 \pm 9,62$ años en los no respondedores (Tabla 32). Estas diferencias medias de casi 3 años se mantuvieron al analizar por separado las formas clínicas RR y SP y se encontraban en el límite de la significación estadística en las RR (es posible que el bajo número de pacientes con SP impida alcanzar significatividad en sus diferencias)

Edad de debut de la EM			
	TOTAL	Formas RR	Formas SP
Respondedores	$28,32 \pm 8,25$	$28,44 \pm 7,97$	$26,57 \pm 12,45$
No respondedores	$31,26 \pm 9,62$	$31,62 \pm 8,60$	$30,41 \pm 12,14$
Diferencias resp/No resp	p = 0,065	p = 0,065	p= N.S.

Tabla 32. Media de edad en respondedores y no respondedores al inicio de la enfermedad.

Con respecto a la edad al inicio de tratamiento, la de los pacientes respondedores fue de $35,03 \pm 9,04$ años frente a $40,78 \pm 10,26$ de los no respondedores (Tabla 33). Al analizar por separado formas RR y SP vemos que los pacientes respondedores RR son significativamente, casi 5 años, más jóvenes de media que los no respondedores RR, en tanto que los respondedores SP fueron 2,5 años más jóvenes que los no respondedores SP aunque estas últimas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Edad al inicio del tratamiento			
	TOTAL	Formas RR	Formas SP
Respondedores	$35,03 \pm 9,04$	$34,54 \pm 8,82$	$42,14 \pm 9,95$
No respondedores	$40,78 \pm 10,26$	$39,13 \pm 9,39$	$44,75 \pm 11,60$
Diferencias resp/No resp	p = 0,01	p=0,016	p= N.S.

Tabla 33. Media de edad en respondedores y no respondedores al inicio del tratamiento.

Las anteriores diferencias en las edades de aparición de la enfermedad y de inicio del tratamiento en función de la forma clínica y la respuesta o no al beta-interferón quedan representadas en la figura 19.

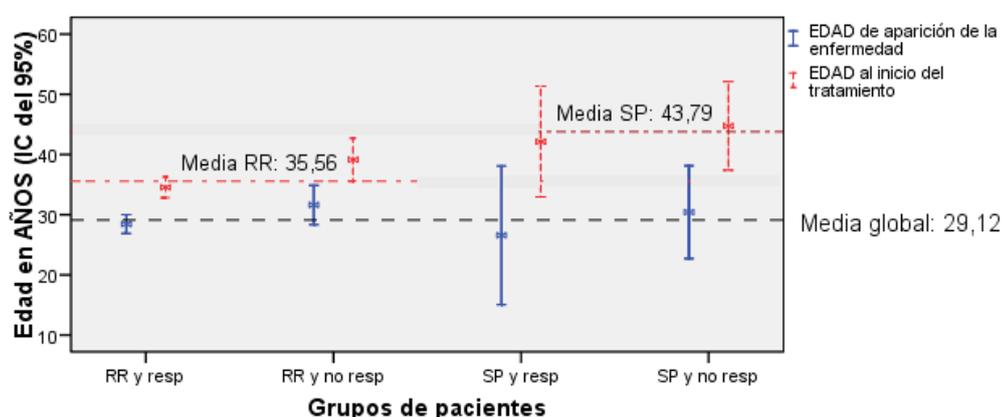


Fig 19. Media de edad en respondedores y no respondedores al debut y al inicio del tratamiento.

Si analizamos el tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 34), globalmente el grupo de respondedores al tratamiento tenía un menor tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0,039$). Cuando analizamos el tiempo de evolución de la enfermedad por separado entre formas RR y SP encontramos que no hay diferencias significativas entre respondedores y no respondedores e incluso el grupo SP de no respondedores tiene un menor tiempo de evolución que el grupo SP de respondedores.

	N	Meses hasta tratamiento	p
Grupo Respondedores	109	80,29±77,72	p=0,039
Grupo de No Respondedores	41	114,12±112,52	
Global	150	89,54±89,47	
RR respondedores	102	72,82±68,98	p>0,05
RR no respondedores	29	90,00±90,00	
RR Global	131	76,62±74,11	
SP respondedores	7	189,14±117,66	p>0,05
SP no respondedores	12	172,41±142,05	
SP Global	19	178,57±130,44	

Tabla 34. Tiempo de evolución hasta el tratamiento con IFN-Beta en respondedores y no respondedores y según forma clínica.

En la figura 20 representamos las anteriores diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad de formas RR y SP en función de la respuesta final al tratamiento con beta-interferón:

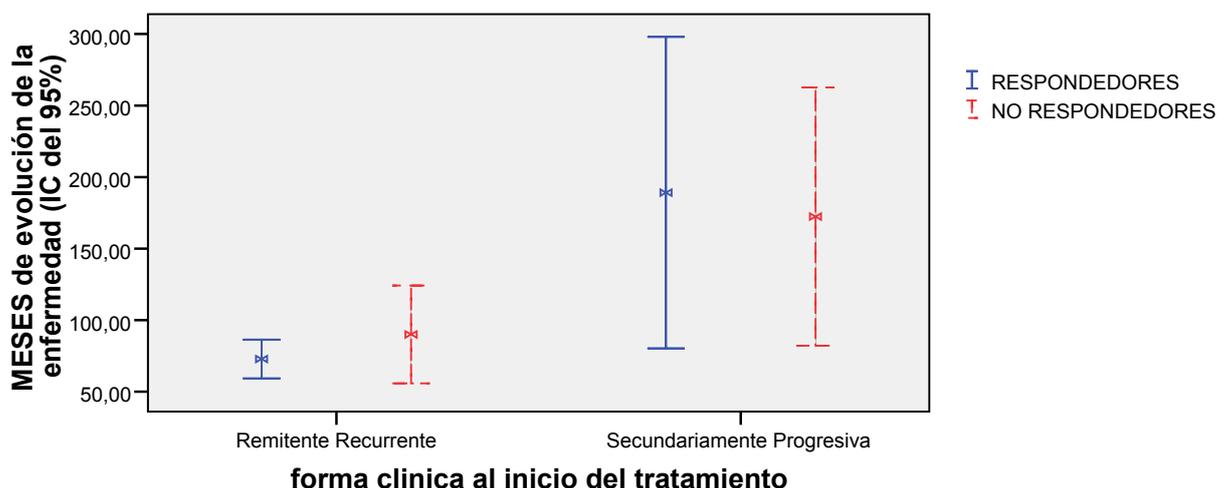


Fig 20. Tiempo medio de evolución de la EM en función de la respuesta terapéutica y formas clínicas

2.4. TIPO DE INTERFERÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se analizaron los diferentes tipos de Interferón con respecto a la respuesta al tratamiento. Todos los pacientes que fueron tratados con Rebif 44® (N=8) fueron respondedores. Los que fueron tratados con Avonex® (N=28) no respondieron en el 14,3% de los casos, fracasaron un 25% de tratamientos con Rebif 22® (N=16) y un 33,7% de tratamientos con betaseron/betaferon® (N=98) (Tabla 35).

Tipo de Interferón				
	Avonex®	Rebif 22®	Rebif 44®	Betaseron/ Betaferon®
Respuesta	24 (85,7%)	12 (75%)	8 (100%)	65 (66,3%)
No Respuesta	4 (14,3%)	4 (25%)	0 (0%)	33 (33,7%)
total	100%	100%	100%	100%

Tabla 35. Respondedores según el tipo de Interferón.

Todas las formas SP son tratadas con betaseron/betaferon ya que era el único Interferón aprobado para esta forma clínica de EM en el momento del estudio (213) (Tabla 36).

Tipo de Interferón en forma clínica SP	
	Betaseron/Betaferon
Respuesta	7 (36,8%)
No Respuesta	12 (63,2%)

Tabla 36. Porcentaje de respondedores en la forma SP

Se analizaron las formas clínicas de EMRR, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta a tratamiento según el Interferón utilizado ($p>0,05$) (Tabla 37).

Tipo de Interferón en forma clínica RR				
	Avonex	Rebif 22	Rebif 44	Betaseron/ Betaferon
Respuesta	24 (85,7%)	12 (75%)	8 (100%)	58 (77,9%)
No Respuesta	4 (14,3%)	4 (25%)	0 (0%)	21 (22,1%)

Tabla 37. Porcentaje de respondedores según el interferón en las formas RR.

Para conseguir mayor potencia estadística se agruparon los interferones por tipo 1a y 1b no encontrándose diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento ($p>0,05$) (Tabla 38).

Tipo de Interferón en forma clínica RR			p
	Interferón beta 1a	Interferón beta 1b	
Respuesta	44 (84,6%)	58 (73,4%)	$p>0,05$
No Respuesta	8 (15,4%)	21 (26,6%)	$p>0,05$
N	52	79	

Tabla 38. Respondedores según grupo de Interferón administrado.

2.5. RELACIÓN ENTRE NUMERO DE BROTES Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En números absolutos tuvieron más brotes en todas las revisiones los pacientes no respondedores al tratamiento que los respondedores. Sin embargo sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nº absoluto de brotes a los 24 meses de tratamiento entre respondedores y no respondedores (Tabla 39). No hubo diferencias significativas entre el nº de brotes en los dos años previos, a los 12 meses ni a los 36 meses.

	Respondedores	No respondedores	p
Brotos 2 años previos	2,72 ± 1,12	2,05 ± 1,30	p>0,05
Brotos a los 12 meses	0,60 ± 0,80	0,89 ± 1,04	p>0,05
Brotos a los 24 meses	1,01 ± 1,10	1,58 ± 1,60	p<0,05
Brotos a los 36 meses	1,42 ± 1,47	2,04 ± 2,17	p>0,05

Tabla 39. Media de nº de brotes en respondedores y no respondedores.

Para analizar mejor la respuesta evolutiva al tratamiento según el número de brotes de EM hemos realizado el índice de brotes/mes en todos los puntos de seguimiento de nuestros pacientes, de forma que podemos comprobar gráficamente (Fig 21) que en la muestra total el tratamiento con beta-interferón disminuyó dicho índice ya desde el primer mes del tratamiento.

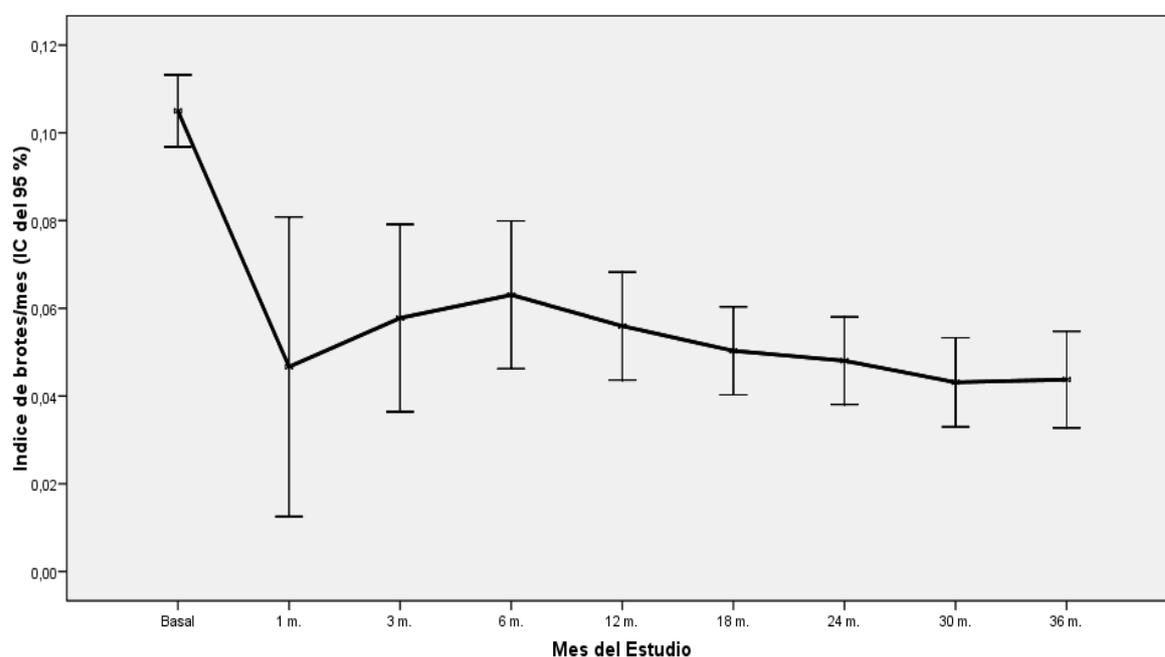


Fig 21. Media de brotes/mes basal y a lo largo del seguimiento.

La figura 22 diferencia dicho índice en función de la respuesta terapéutica final, muestra gráficamente cómo los pacientes respondedores tuvieron un menor número de brotes/mes que los no respondedores (p=0,014).

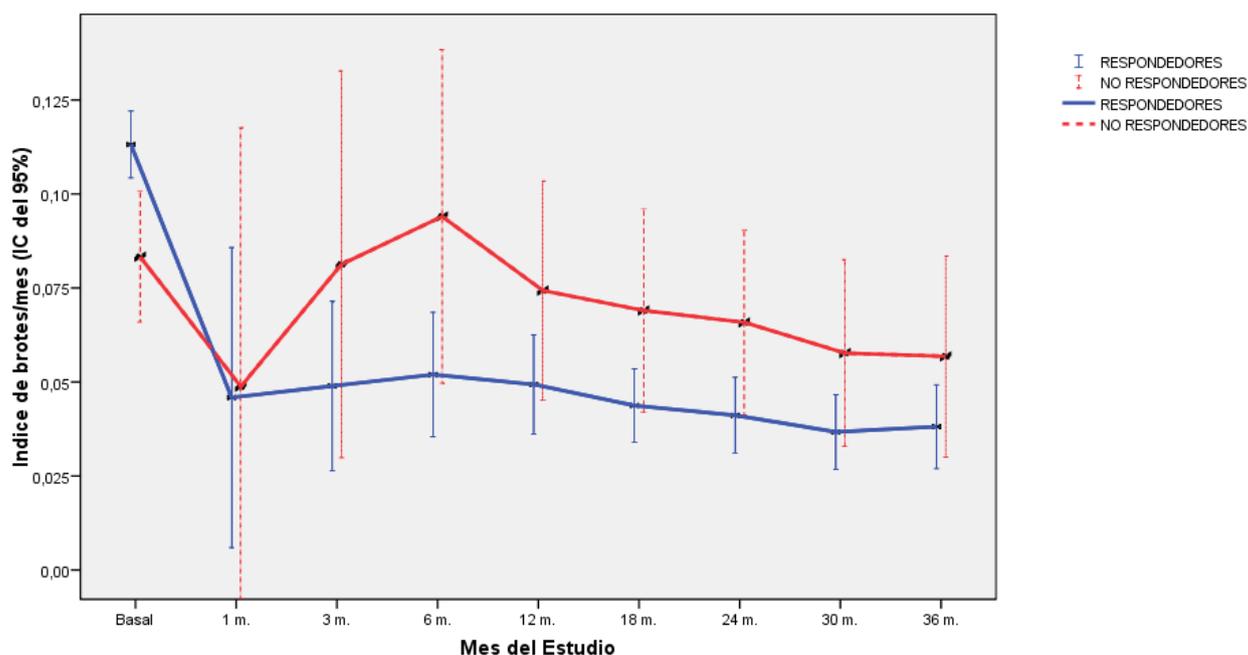


Fig. 22. nº brotes/mes en respondedores y no respondedores.

El índice de brotes/mes disminuyó significativamente en los pacientes respondedores al tratamiento en todas las revisiones ($p < 0,0001$) con respecto a su basal, frente a los no respondedores en que no hubo diferencias significativas en ninguna revisión ($p = 0,8$) con respecto a su media de brotes/mes antes del tratamiento.

En la tabla 40 se muestran las medias de brotes/mes pre y post-tratamiento en pacientes respondedores y no respondedores.

Media de Nº brotes/mes	Meses de tratamiento								
	2 años previos	1M	3M	6M	12M	18M	24M	30M	36M
global	0,10	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04
Respondedores	0,11	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
No Respondedores	0,08	0,05	0,08	0,09	0,07	0,07	0,07	0,06	0,06

$p = 0,01$ respondedores x no respondedores

$p < 0,0001$ respondedores: brotes/mes revisiones frente a brotes/mes basal

$p = 0,8$ no respondedores: brotes/mes revisiones frente a brotes/mes basal.

Tabla 40. Media de brotes/mes previa y posterior a tratamiento en respondedores y no respondedores.

En las siguientes gráficas (Fig 23) se muestra como las formas Remitentes Recurrentes tienen un número de brotes/mes mayor que las SP tanto en respondedores como en no respondedores a tratamiento ($p < 0,05$) y como los respondedores RR tienen un menor número de brotes/mes que los no respondedores RR ($p < 0,05$). Los pacientes

respondedores a tratamiento en las formas SP tienen más brotes que los no respondedores ($p > 0,05$) (la forma SP con brotes es la que responde a interferón).

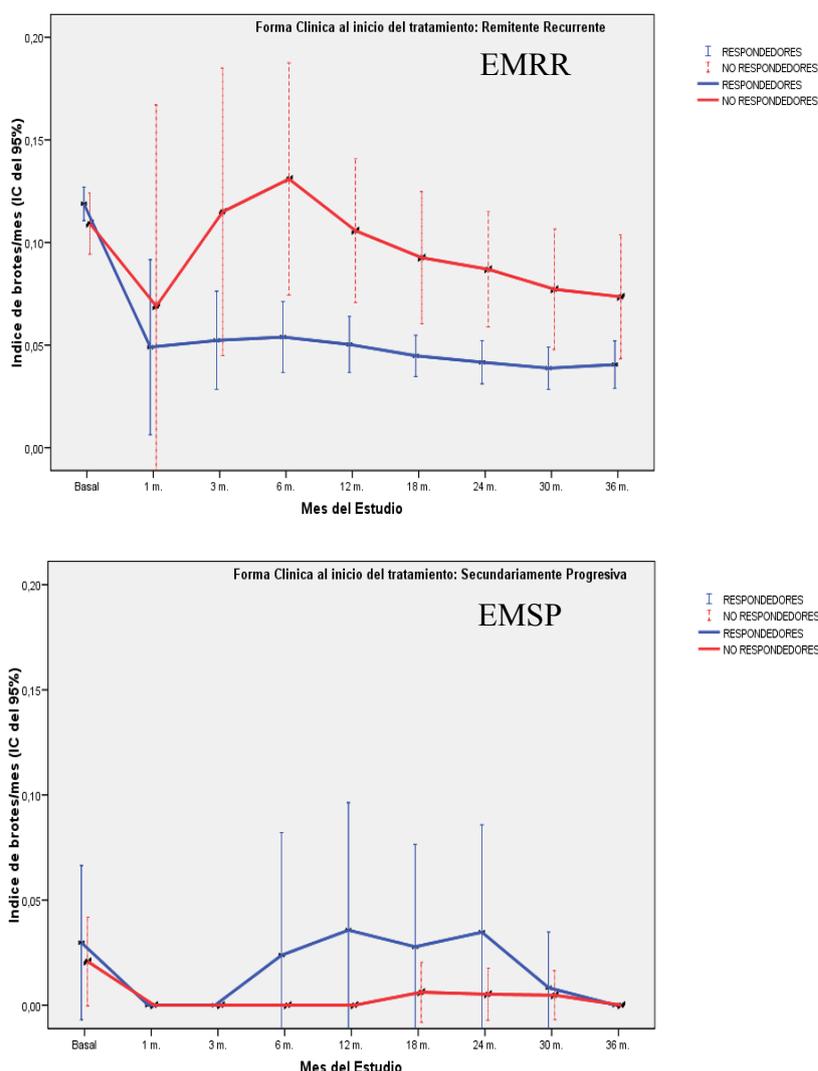


Fig.23. brotes/mes en respondedores y no respondedores en formas clínicas RR y SP.

2.6. CAUSA DE FINALIZACION DE TRATAMIENTO EN PACIENTES RESPONDADORES

Las causas de finalización de seguimiento de los pacientes fueron las mismas en los respondedores y en los no respondedores (Tabla 41). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos incluyendo el grupo que finalizó seguimiento por cambio de terapia.

	Respuesta	No Respuesta	p
Causa del fin del estudio:			
completo 36m	51 (46,8%)	23 (56,1%)	p>0,05
corte estudio	42 (38,5%)	10 (24,4%)	
cambio terapia	10 (9,2%)	3 (7,3%)	
Embarazo	1 (0,9%)	1 (2,4%)	
Causa desconocida	5 (4,6%)	4 (9,8%)	

Tabla 41. Causa de finalización del estudio en respondedores y no respondedores.

2.7. EDSS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Los criterios de respuesta y no respuesta a tratamiento según Río y cols (295) se basan en el empeoramiento funcional de los pacientes medidos por la escala de discapacidad de Kurtzke (173). Por lo tanto es lógico pensar que los pacientes no respondedores presentarán EDSS mayores que los respondedores, $p < 0,05$. Esta diferencia se muestra en la tabla 42.

	Respondedores	No Respondedores	p	Diferencia de las medias
EDSS 0 m	2,33 ± 1,55	3,07 ± 1,82	$p < 0,05$	0,74
EDSS 1 m	2,14 ± 1,64	3,01 ± 1,94	$p < 0,05$	0,87
EDSS 3 m	2,14 ± 1,59	3,19 ± 1,93	$p < 0,05$	1,05
EDSS 6 m	2,14 ± 1,61	3,43 ± 1,86	$p < 0,05$	1,29
EDSS 12 m	2,12 ± 1,61	4,02 ± 1,72	$p < 0,05$	1,90
EDSS 18 m	1,96 ± 1,58	3,88 ± 1,80	$p < 0,05$	1,92
EDSS 24 m	1,93 ± 1,70	4,06 ± 1,83	$p < 0,05$	2,13
EDSS 30 m	1,92 ± 1,69	4,34 ± 1,77	$p < 0,05$	2,42
EDSS 36 m	1,90 ± 1,78	4,39 ± 1,92	$p < 0,05$	2,49

Tabla 42. Medias de EDSS en respondedores y no respondedores.

En la última columna de la tabla 42 podemos observar como la diferencia entre las medias de EDSS de respondedores y no respondedores va aumentando progresivamente con el tiempo.

En el siguiente gráfico (Fig 24) podemos ver como los pacientes no respondedores aumentan su discapacidad medida mediante la escala de discapacidad EDSS y los respondedores permanecen estables o incluso mejoran.

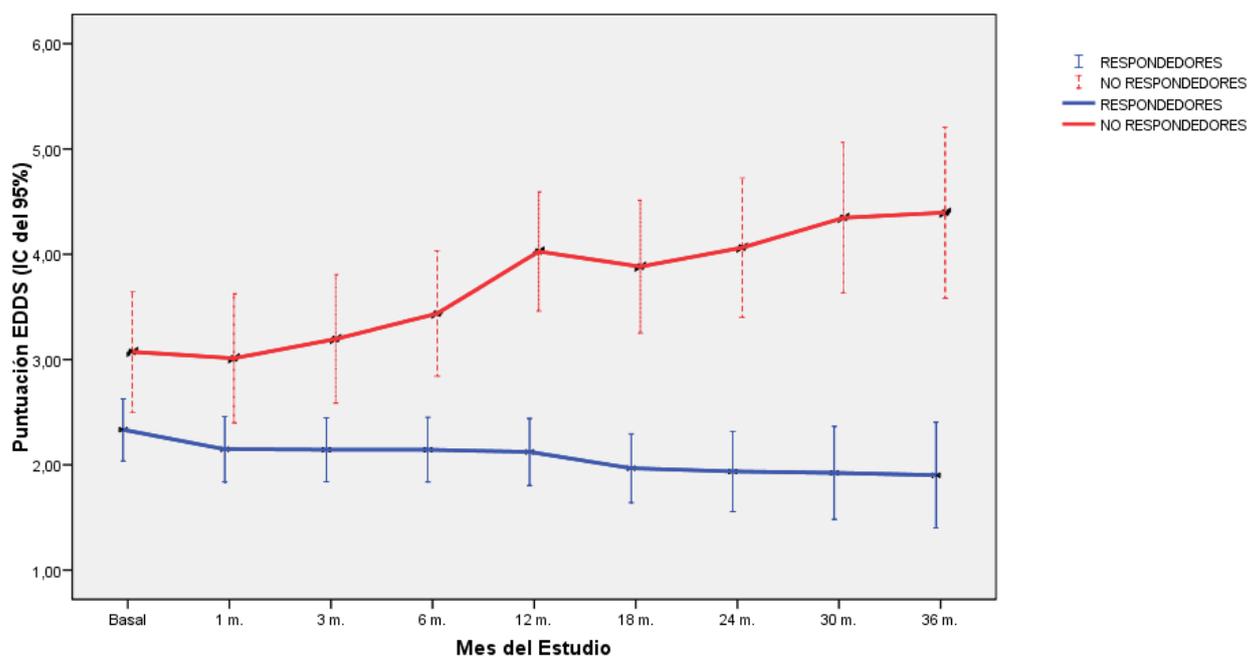


Fig.24. Medias de EDSS en respondedores y no respondedores.

En la tabla 43 podemos ver las diferencias entre respondedores y no respondedores en el grupo de EMRR comparado con el grupo de EMSP. La media de EDSS en el grupo de respondedores de los pacientes con EMRR disminuye progresivamente y empeora en el de no respondedores. Ocurre lo mismo en el grupo de EMSP en el que se parten de EDSS marcadamente más elevados. En este grupo la diferencia se hace notable a partir del 12º mes, aunque esta diferencia es menor que en el grupo RR. En realidad no son medias comparables dado que la muestra va disminuyendo progresivamente por la pérdida de los casos.

	N		RR		N		SP	
	R/nR	Respondedores	No Respondedores	R/nR	Respondedores	No Respondedores		
EDSS 0	101/29	2,18±1,43	2,29±1,49	7/12	4,50±1,68	4,95±0,96		
EDSS 1	101/29	1,98±1,51	2,18±1,62	7/12	4,50±1,68	5,00±0,92		
EDSS3	101/29	1,97±1,45	2,39±1,65	7/12	4,64±1,46	5,12±0,95		
EDSS6	101/28	1,96±1,47*	2,64±1,54*	7/12	4,71±1,43	5,29±1,05		
EDSS12	95/26	1,94±1,47*	3,17±1,38*	7/12	4,50±1,68*	5,87±0,43*		
EDSS18	87/24	1,79±1,40*	3,04±1,45*	6/10	4,41±2,13*	5,90±0,45*		
EDSS24	74/23	1,68±1,44*	3,28±1,52*	6/9	4,66±1,69	6,05±0,63		
EDSS30	55/18	1,72±1,50*	3,47±1,37*	4/8	4,62±2,05*	6,31±0,45*		
EDSS36	48/18	1,65±1,49*	3,72±1,73*	3/6	5,50±1,32	6,41±0,49		

*p<0,05

Tabla 43. Medias de EDSS en respondedores y no respondedores por forma clínica.

En el siguiente diagrama (Fig 25) lo podemos ver gráficamente:

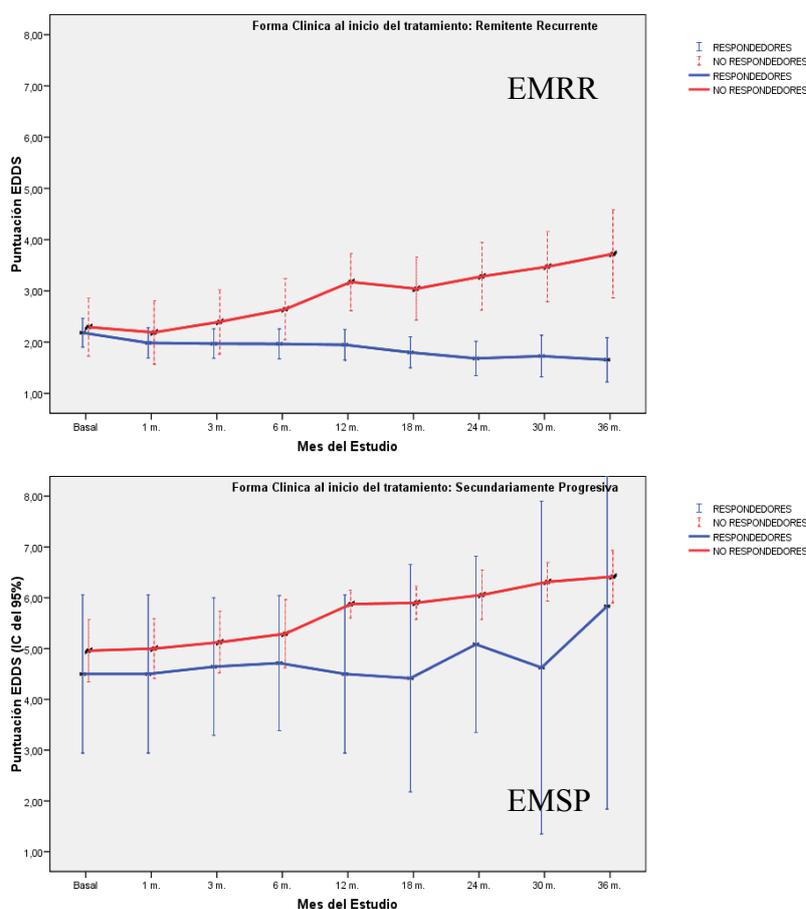


Fig. 25. Medias de EDSS en respondedores y no respondedores según su forma clínica.

2.8. TOMA DE FÁRMACOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Analizamos los fármacos que tomaban los pacientes y los comparamos entre respondedores y no respondedores, varones y mujeres y formas clínicas RR y SP. Únicamente se ven diferencias en cuanto a la toma de antidepresivos o sedantes (Tabla 44), siendo mayor en el grupo de no respondedores ($p=0,012$) y en el grupo de formas clínicas SP ($p=0,001$).

En cuanto a la toma de AINEs es mayor en mujeres que en hombres ($p=0,019$) y no se encontraron diferencias significativas entre respondedores y no respondedores (Tabla 44).

Paralelamente encontramos que los pacientes con EMSP hacían dieta con mayor frecuencia que los pacientes con EMRR ($p=0,024$).

	Nº casos	%	Diferencias V/M (p)	Diferencias RR/SP (p)	Diferencias Resp/NO resp (p)
Hace dieta	10	6,67	0,45	0,024	0,096
Hipolipemiantes	9	6,00	0,47	0,68	0,063
Gabapentina	8	5,33	0,31	0,33	0,31
Betabloqueantes	5	3,36	0,42	0,50	0,13
Paracetamol	38	25,33	0,13	0,24	0,87
AINEs	18	12,00	0,019	0,17	0,28
atdposedante	40	26,67	0,70	0,001	0,012
Total	150				

Tabla 44. Fármacos y dieta en respondedores y no respondedores, según forma clínica y sexo.

Gráficamente podemos observar estas diferencias en la figura 26.

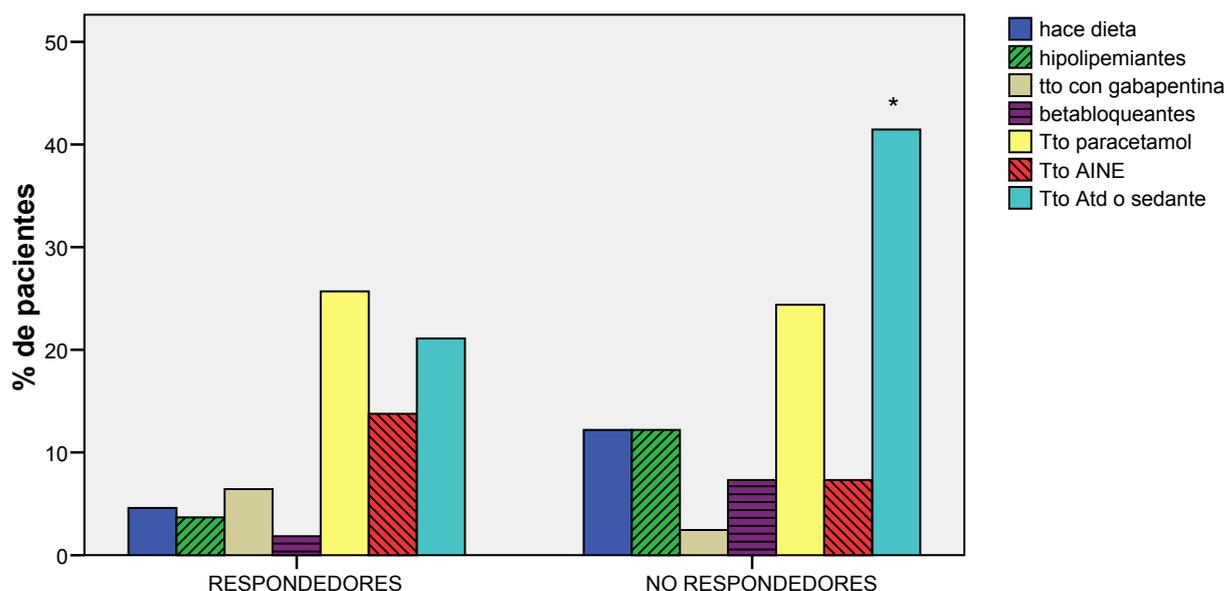


Fig. 26. Fármacos y dieta en respondedores y no respondedores.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE LABORATORIO COMO PREDICTORES PRECOCES DE RESPUESTA A INTERFERON

3.1. TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN.

3.1.1 Modificación de los triglicéridos secundaria a Interferón.

El tratamiento con Interferón modifica el metabolismo de los lípidos. Resultado de ésta interacción es el aumento de los triglicéridos tras el inicio del tratamiento. Este aumento también se ha confirmado en nuestra serie de pacientes y se ha registrado en la tabla 45.

Triglicéridos Globales	N	Media \pm desv típica	TG – TG 0	p
TG BASALES	145	90,13 \pm 45,34		
TG 1M	135	107,60 \pm 63,51	17,26 \pm 56,25	p=0,01
TG 3M	138	103,70 \pm 55,37	13,71 \pm 47,45	p=0,01
TG 6M	131	95,90 \pm 42,98	6,09 \pm 40,25	p=0,092
TG 12M	135	97,72 \pm 53,77	6,98 \pm 54,29	p>0,05
TG 18M	118	92,56 \pm 41,35	3,45 \pm 44,68	
TG 24M	103	97,71 \pm 45,49	4,83 \pm 48,11	
TG 30M	74	94,56 \pm 45,36	1,14 \pm 44,59	
TG 36M	68	97,02 \pm 43,62	1,56 \pm 48,78	

Tabla 45. Medias de Triglicéridos durante el seguimiento y diferencias con respecto a su basal.

Se puede observar que los triglicéridos aumentan sobre todo hasta el tercer mes para luego disminuir progresivamente acercándose a los valores basales (fig 27).

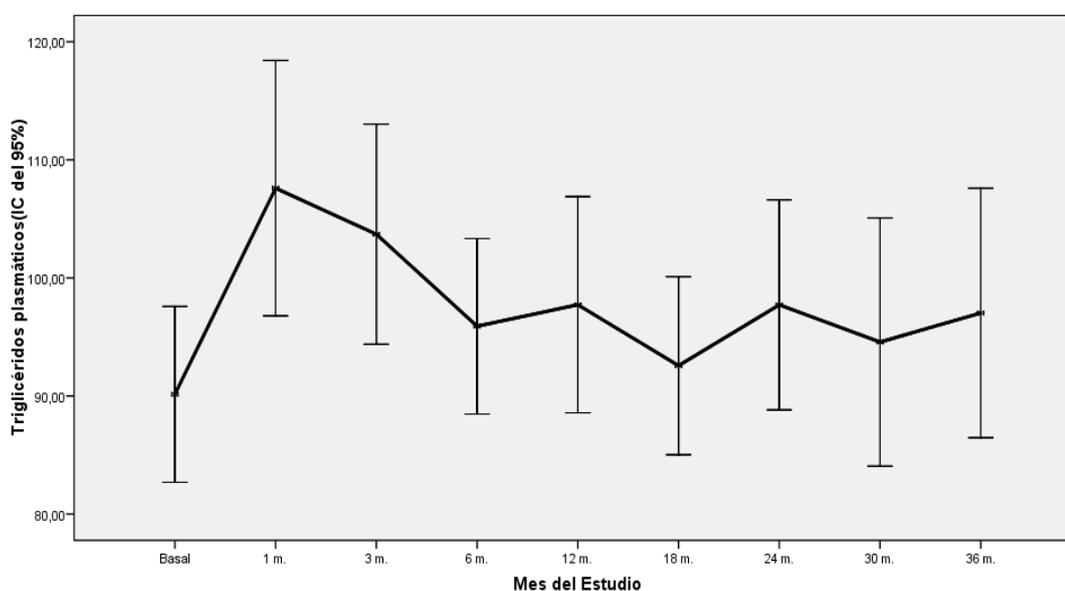


Fig. 27. Medias de Triglicéridos basales y en las revisiones tras el tratamiento.

Los triglicéridos de los pacientes con forma RR se comportan de igual manera que los triglicéridos de la muestra global (Tabla 46).

Triglicéridos forma RR	N	Media \pm desv típica	TG – TG 0	p
TG BASALES	115	90,05 \pm 47,54		
TG 1M	115	105,44 \pm 63,54	15,39 \pm 56,06	p=0,004
TG 3M	119	101,05 \pm 52,14	11,10 \pm 45,51	p=0,009
TG 6M	109	93,60 \pm 40,22	3,80 \pm 40,70	p>0,05
TG 12M	113	95,59 \pm 52,80	3,46 \pm 55,44	
TG 18M	100	90,24 \pm 38,52	0,16 \pm 44,41	
TG 24M	86	93,87 \pm 42,41	1,82 \pm 48,90	
TG 30M	61	87,09 \pm 37,26	-5,42 \pm 40,51	
TG 36M	57	90,22 \pm 33,54	-2,73 \pm 47,78	

Tabla 46. Medias de Triglicéridos (RR) y diferencias con respecto a la basal.

Los triglicéridos de los pacientes con forma clínica SP aumentan al mes del inicio del tratamiento, posteriormente se mantienen e incluso aumentan al final del seguimiento (Tabla 47).

Triglicéridos forma SP	N	Media \pm desv típica	TG – TG 0	p
TG BASALES	18	94,11 \pm 40,19		
TG 1M	18	123,33 \pm 63,96	29,22 \pm 57,64	p=0,053
TG 3M	15	122,46 \pm 77,73	34,46 \pm 58,40	p=0,004
TG 6M	17	110,23 \pm 50,80	20,76 \pm 34,83	p=0,001
TG 12M	18	116,27 \pm 61,95	29,05 \pm 41,14	p<0,001
TG 18M	14	118,42 \pm 54,06	27,00 \pm 40,60	p=0,01
TG 24M	13	119,15 \pm 56,34	24,76 \pm 38,25	p=0,004
TG 30M	10	132,70 \pm 67,37	41,20 \pm 49,48	p=0,029
TG 36M	7	148,00 \pm 66,54	36,57 \pm 45,45	p=0,054

Tabla 47. Medias de Triglicéridos (SP) y diferencias con respecto a la basal.

3.1.2. Diferencias en los triglicéridos entre respondedores y no respondedores, basales y tras el inicio del tratamiento con Interferón.

Los valores de triglicéridos de cada revisión se analizaron para ver si existían diferencias entre los pacientes respondedores y los no respondedores a tratamiento con Interferón.

En todas las revisiones se puede observar que los valores absolutos de triglicéridos son mayores en los pacientes no respondedores (Tabla 48). Estas diferencias son significativas a partir de los 12 meses de seguimiento hasta los 36 m, momento en que finalizó la recogida de datos.

Triglicéridos	N	Respondedores.	N	No responded..	Sig.
TG BASALES	105	86,91 ± 41,81	40	98,60 ± 53,18	p=0,116
TG 1M	98	101,86 ± 50,88	37	122,78 ± 87,81	p=0,088
TG 3M	100	99,93 ± 54,69	38	113,63 ± 56,64	p=0,195
TG 6M	96	92,11 ± 43,61	35	106,31 ± 39,98	p=0,094
TG 12M	99	90,87 ± 46,32	36	116,55 ± 67,57	p=0,014
TG 18M	89	88,40 ± 38,94	29	105,34 ± 46,43	p=0,055
TG 24M	76	91,69 ± 38,30	27	114,66 ± 59,03	p=0,023
TG 30M	52	86,65 ± 36,60	22	113,27 ± 58,11	p=0,020
TG 36M	47	89,93 ± 38,14	21	112,90 ± 51,44	p=0,044

Tabla 48. Medias de triglicéridos en el grupo de respondedores y no respondedores.

En el siguiente gráfico (fig 28) se puede observar el paralelismo entre las líneas de triglicéridos, siendo siempre mayores en los no respondedores.

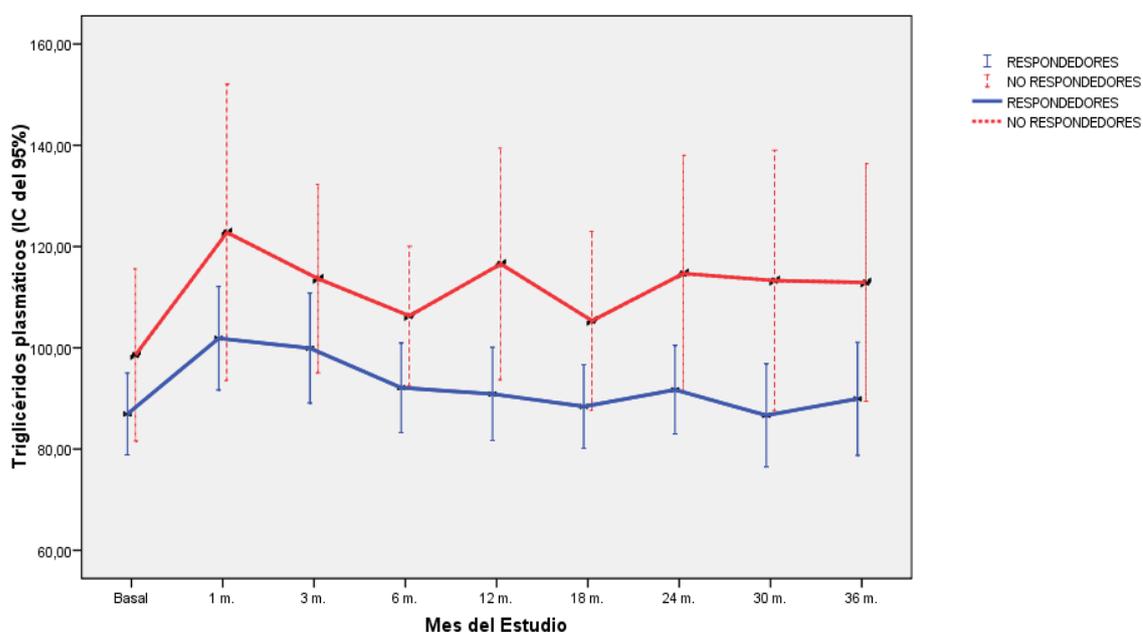


Fig. 28. Medias de triglicéridos en el grupo de respondedores y no respondedores.

Analizando por separado las formas RR y SP podemos observar como las RR siguen un comportamiento similar a la muestra global (fig 29). Presentan triglicéridos mayores los pacientes no respondedores RR que los respondedores RR, siendo estadísticamente significativas las diferencias de las revisiones del mes, 12 meses y 30 meses ($p < 0,05$).

Las formas SP tienen un comportamiento más irregular no habiendo diferencias significativas entre respondedores y no respondedores.

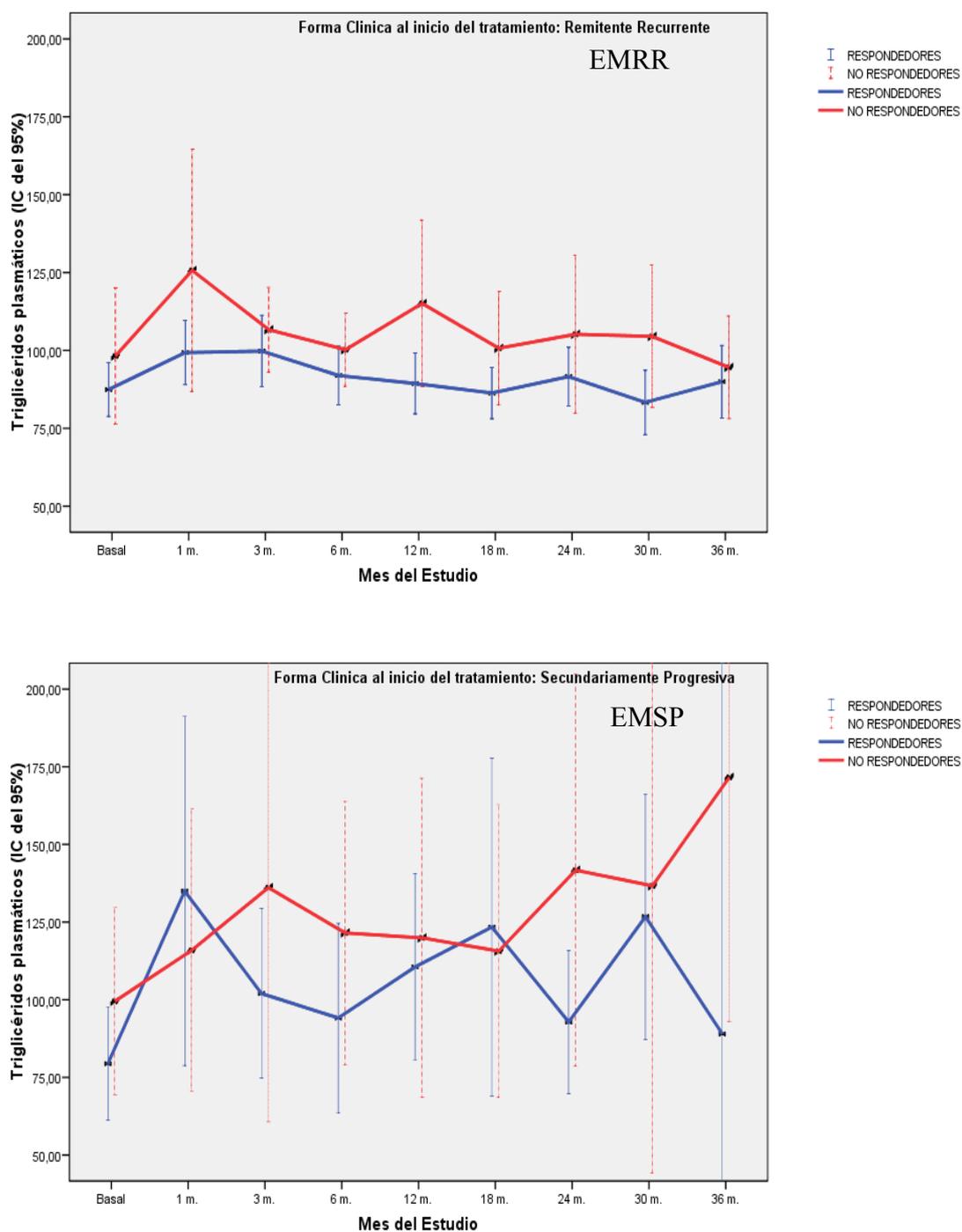


Fig. 29. Medias de triglicéridos en respondedores y no respondedores por formas clínicas.

3.1.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de los triglicéridos inducida por Interferón en los pacientes con EM.

Para contestar esta pregunta se realizó un análisis estadístico mediante curvas de supervivencia. Para ello, se agruparon en cuartiles los incrementos de triglicéridos de cada revisión con respecto al nivel basal, y se compararon los 4 grupos de diferenciales de triglicéridos resultantes entre respondedores y no respondedores.

En la siguiente grafica (fig 30) podemos ver las curvas de supervivencia resultantes (evento= fracaso terapéutico) al analizar el incremento de Triglicéridos en cuatro cuartiles al primer mes de tratamiento.

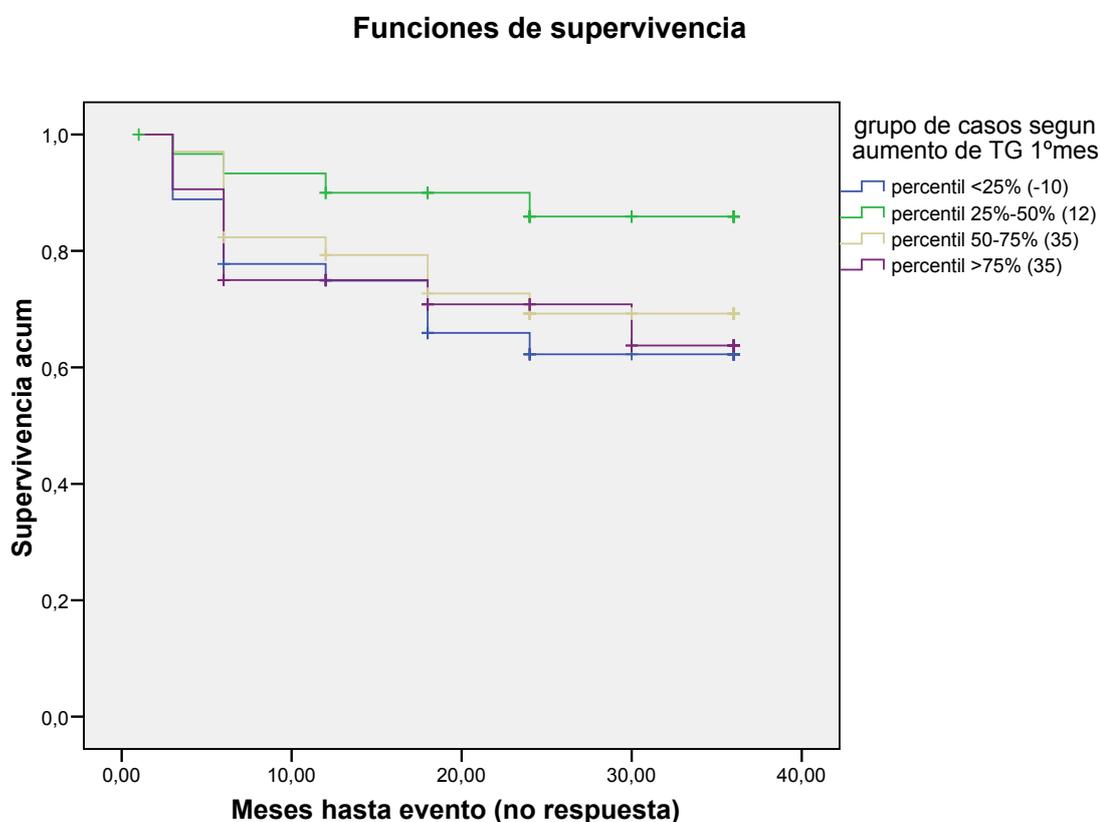


Fig.30. Curva de supervivencia: respuesta según el aumento de TG al mes de tratamiento.

Intuitivamente vemos que el grupo que no presenta variaciones en los triglicéridos al mes del inicio del tratamiento con Interferón es el que mejor respuesta tiene. Al analizar los cuatro grupos en conjunto no apreciamos diferencias significativas (Tabla 49).

TG1m-TG0m	Respondedores	No respondedores	p
1º cuartil (-98 a -10)	23 (63,9%)	13 (36,1%)	p>0,05
2º cuartil (-10 a 12)	27 (87,1%)	4 (12,9%)	
3º cuartil (+12 a 35)	24 (70,6%)	10 (29,4%)	
4º cuartil (+35 a +297)	22 (68,8%)	10 (31,3%)	
N	96	37	

Tabla 49. Incremento de triglicéridos al primer mes de tratamiento agrupado en cuartiles diferenciados entre respondedores y no respondedores.

Sin embargo, si hacemos la comparativa del grupo que no presenta variación en los triglicéridos al mes del inicio del tratamiento con respecto al resto de grupos objetivamos que si existen diferencias significativas. ($p=0.025$). Siendo éste grupo el que mejor responde al tratamiento (Tabla 50).

TG1m – TG0m	Respondedores	No respondedores	p
2º cuartil (-10 a +12)	27 (87,1%)	4 (12,9%)	p=0,025
resto cuartiles	69 (67,6%)	33 (32,4%)	

Tabla 50. Incremento de triglicéridos (cuartil de -10 a +12 mg/dl) en respondedores y no respondedores frente al resto de cuartiles.

Funciones de supervivencia

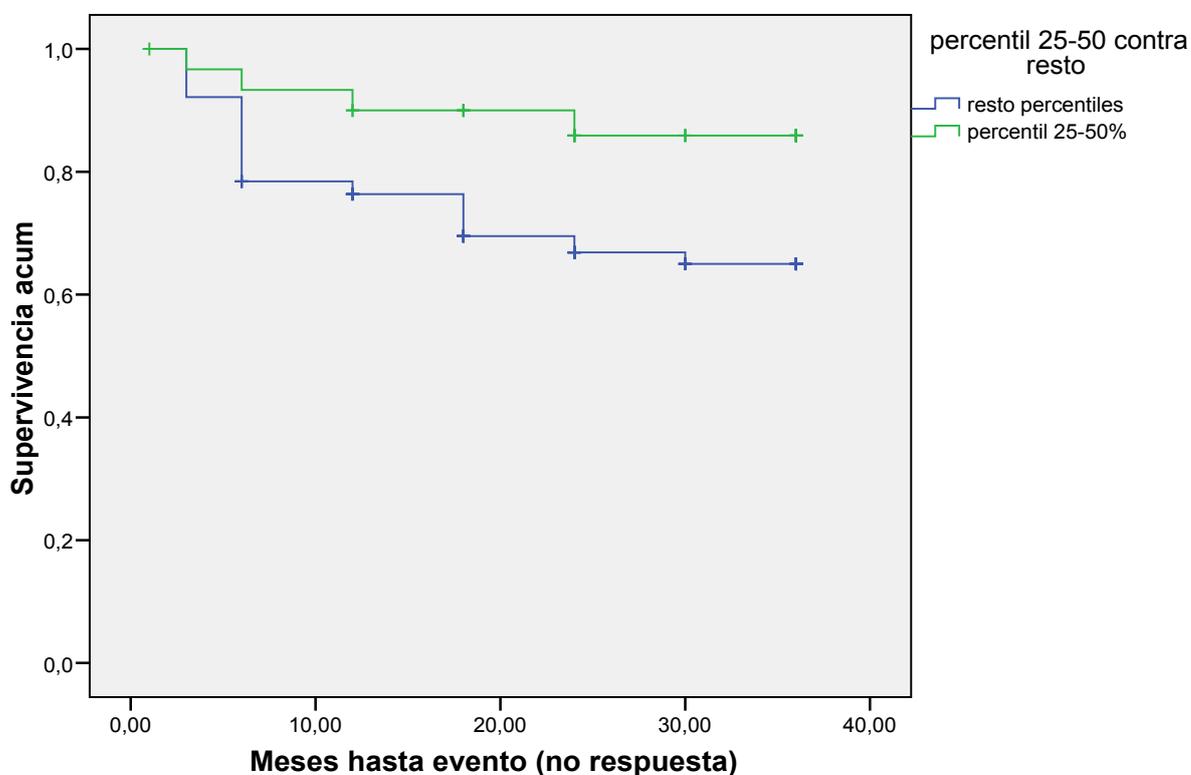


Fig. 31. Curva de supervivencia: Respuesta del 2º cuartil de incremento de TG al primer mes de tratamiento frente al resto.

El resto de cuartiles no mostraron diferencias significativas entre si.

Al efectuar el análisis de supervivencia de los diferenciales de triglicéridos en las formas RR al primer mes se observa una curva similar a la de la muestra global pero no alcanza significación estadística.

En las formas SP sólo hay dos casos englobados en el 2º cuartil y los dos son respondedores, sin embargo no es estadísticamente significativo por el escaso número de casos (fig 32).

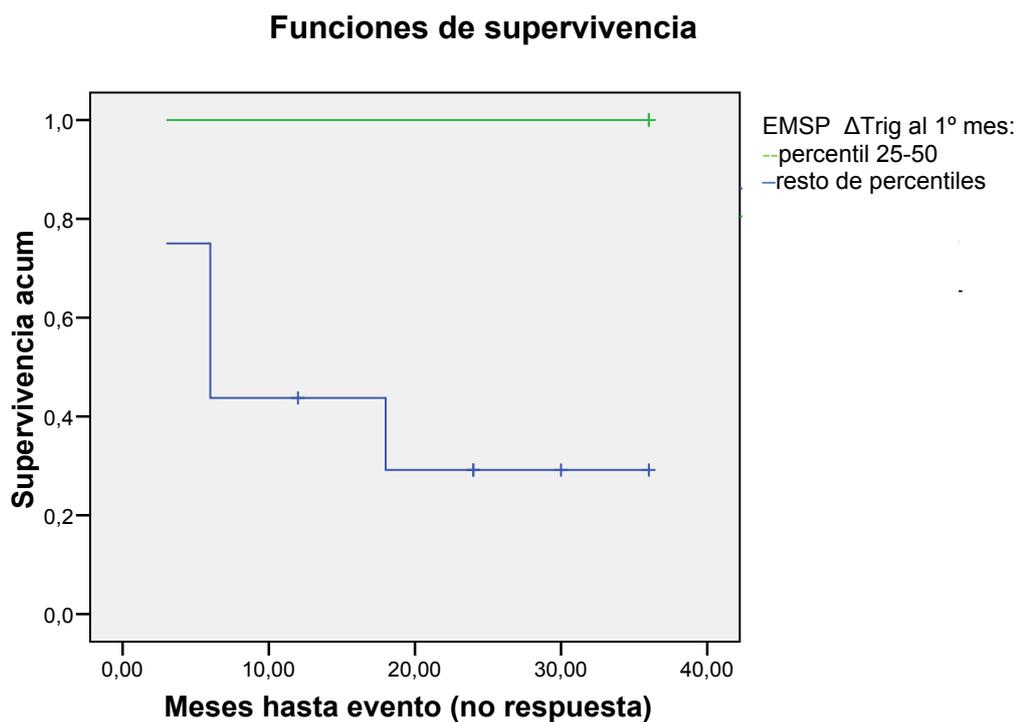


Fig 32. Curva de supervivencia. Formas SP: respuesta de 2ºcuartil (no variación de TG) al mes de tratamiento frente al resto.

3.2. COLESTEROL Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN.

3.2.1. Modificación del colesterol plasmático inducida por el Interferón.

En nuestra muestra el colesterol plasmático de los pacientes disminuyó tras el inicio del tratamiento con Interferón, permaneciendo significativamente menor ($p < 0,05$) que los valores basales a lo largo de todo el estudio (Tabla 51).

Al mes la media de colesterol total había disminuido en $19,77 \pm 32,70$ mg/dl, para luego incrementarse en las sucesivas revisiones sin volver a alcanzar los valores basales.

Colesterol Muestra global	Media \pm desv típica	Col – Col 0 m	p
Colesterol basal	211,62 \pm 40,16		
Colesterol 1m	191,32 \pm 36,60	19,77 \pm 32,70	p<0,01
Colesterol 3m	195,71 \pm 35,43	15,20 \pm 33,76	p<0,01
Colesterol 6m	203,36 \pm 37,62	10,20 \pm 33,76	p<0,01
Colesterol 12m	201,94 \pm 37,09	9,42 \pm 34,21	p<0,01
Colesterol 18m	195,93 \pm 32,88	13,00 \pm 26,33	p<0,01
Colesterol 24m	199,58 \pm 36,87	7,34 \pm 28,77	p<0,05
Colesterol 30m	194,90 \pm 34,55	11,05 \pm 29,34	p<0,01
Colesterol 36m	203,90 \pm 36,63	6,35 \pm 27,46	p=0,055

Tabla 51. Media de colesterol basal, en revisiones y diferencia con respecto al basal.

En el siguiente gráfico (Fig 33) se representan las medias de colesterol total a lo largo del seguimiento de los pacientes objetivándose la marcada disminución de los niveles al mes del tratamiento.

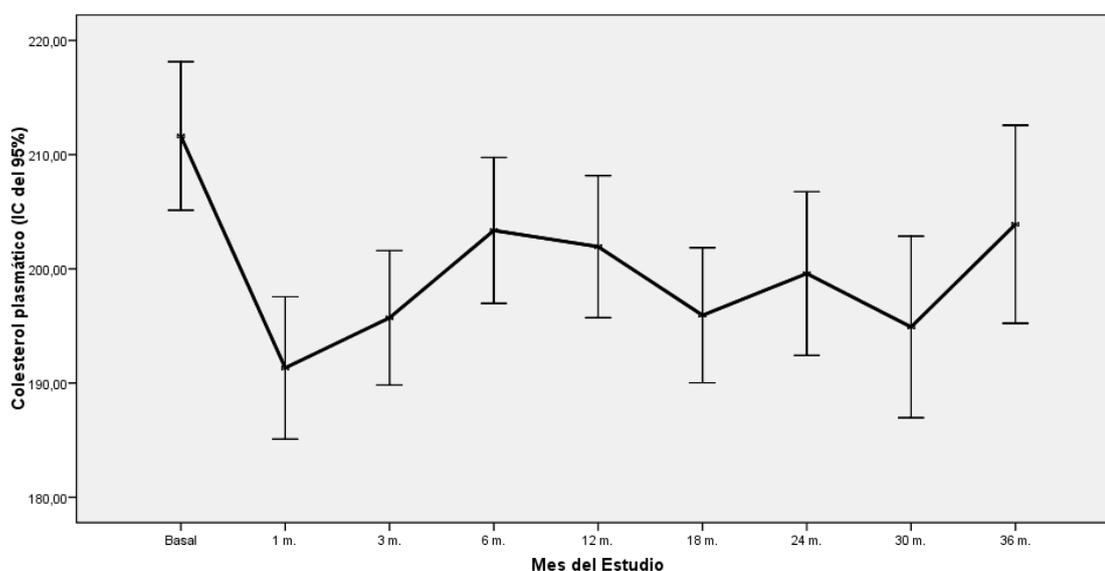


Fig. 33. Medias de colesterol plasmático basal y en revisiones tras el tratamiento.

El colesterol total de los pacientes con forma clínica RR presenta un comportamiento similar al de la muestra global con valores superponibles a lo largo del seguimiento, mostrando colesteroles menores en las revisiones con respecto a la basal. ($p < 0,05$).

El colesterol total de los pacientes con forma clínica SP también presentó una disminución al mes y tres meses para después incrementarse al 6° y 12° mes y nuevamente disminuir a partir del 18° mes (Tabla 52).

Estos comportamientos son similares al analizar el grupo de pacientes con forma clínica SP y RR eliminando los valores de los pacientes que presentan hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes o usan hipolipemiantes.

Colesterol Formas SP	Media \pm desv típica	Col – Col 0 m	p
Colesterol basal	223,13 \pm 40,04		
Colesterol 1m	203,13 \pm 30,55	20,00 \pm 25,23	p=0,008
Colesterol 3m	209,07 \pm 38,57	13,84 \pm 33,95	p>0,05
Colesterol 6m	230,40 \pm 36,43	-0,53 \pm 29,20	
Colesterol 12m	220,62 \pm 43,42	5,87 \pm 28,49	
Colesterol 18m	208,07 \pm 38,01	13,46 \pm 30,94	
Colesterol 24m	201,75 \pm 30,88	25,50 \pm 27,56	p=0,008
Colesterol 30m	198,88 \pm 43,95	27,77 \pm 33,19	p=0,036
Colesterol 36m	216,00 \pm 22,81	33,85 \pm 30,21	p=0,025

Tabla 52. Medias de colesterol basal, en revisiones y diferencias con respecto a la basal.

3.2.2. Diferencias en el Colesterol basal y tras el inicio del tratamiento con interferón entre respondedores y no respondedores.

Al igual que se hizo con los triglicéridos se analizó si existían diferencias significativas en los valores de colesterol total entre respondedores y no respondedores al tratamiento.

Las medias de colesterol total basales y durante el seguimiento de la muestra son siempre mayores en los pacientes no respondedores al tratamiento. Siendo esta diferencia significativa a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento ($p < 0,05$) (Tabla 53).

Colesterol	N	Respondedores	No Respondedores	p
Colesterol basal	149	208,23 ± 41,32	220,56 ± 35,86	p=0,094
Colesterol 1m	135	187,90 ± 37,84	200,37 ± 31,81	p=0,077
Colesterol 3m	142	191,88 ± 36,33	205,82 ± 31,17	p=0,036
Colesterol 6m	136	198,93 ± 38,37	215,18 ± 33,20	p=0,024
Colesterol 12m	139	197,06 ± 36,48	215,37 ± 35,89	p=0,010
Colesterol 18m	121	192,74 ± 32,64	205,60 ± 32,23	p=0,063
Colesterol 24m	104	197,94 ± 37,17	204,03 ± 36,33	p=0,458
Colesterol 30m	75	191,28 ± 34,99	203,08 ± 32,79	p=0,174
Colesterol 36m	71	199,16 ± 33,97	214,45 ± 40,82	p=0,104

Tabla 53. Medias de colesterol en respondedores y no respondedores.

En el siguiente gráfico (Fig 34) se aprecia esta diferencia en los valores de colesterol entre respondedores y no respondedores al tratamiento con Interferón beta.

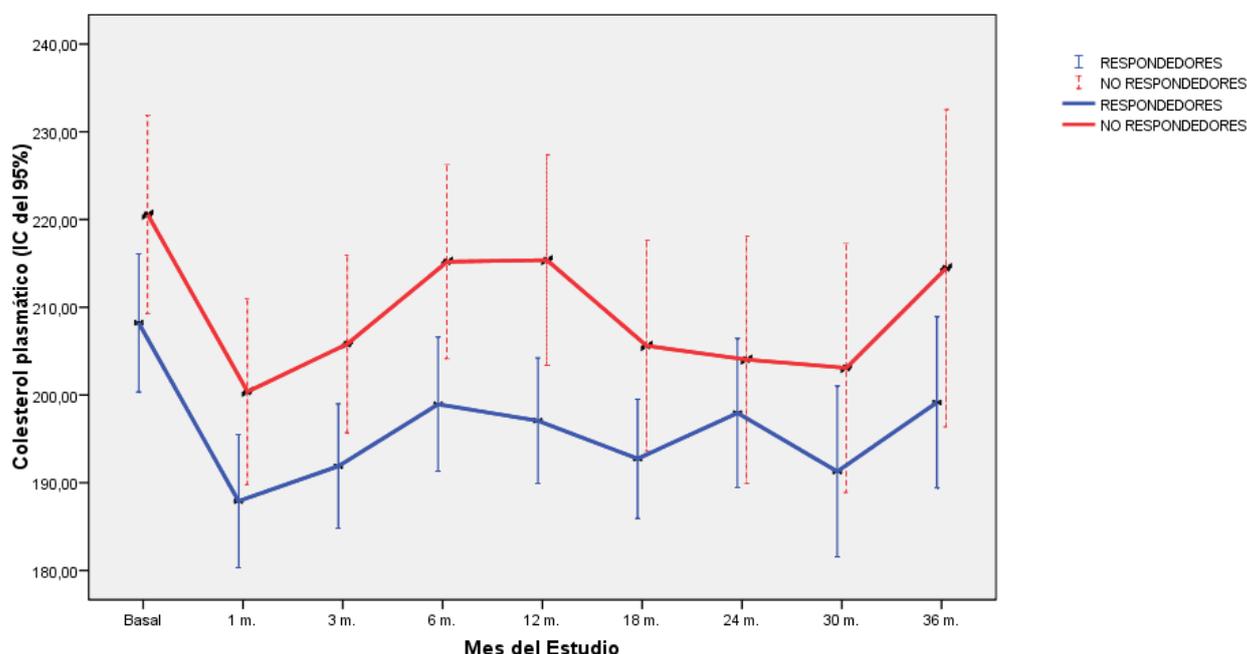


Fig. 34. Medias de colesterol a lo largo del seguimiento en respondedores y no respondedores.

En los siguientes gráficos (Fig 35) se muestra el comportamiento del colesterol según la forma clínica durante el tratamiento.

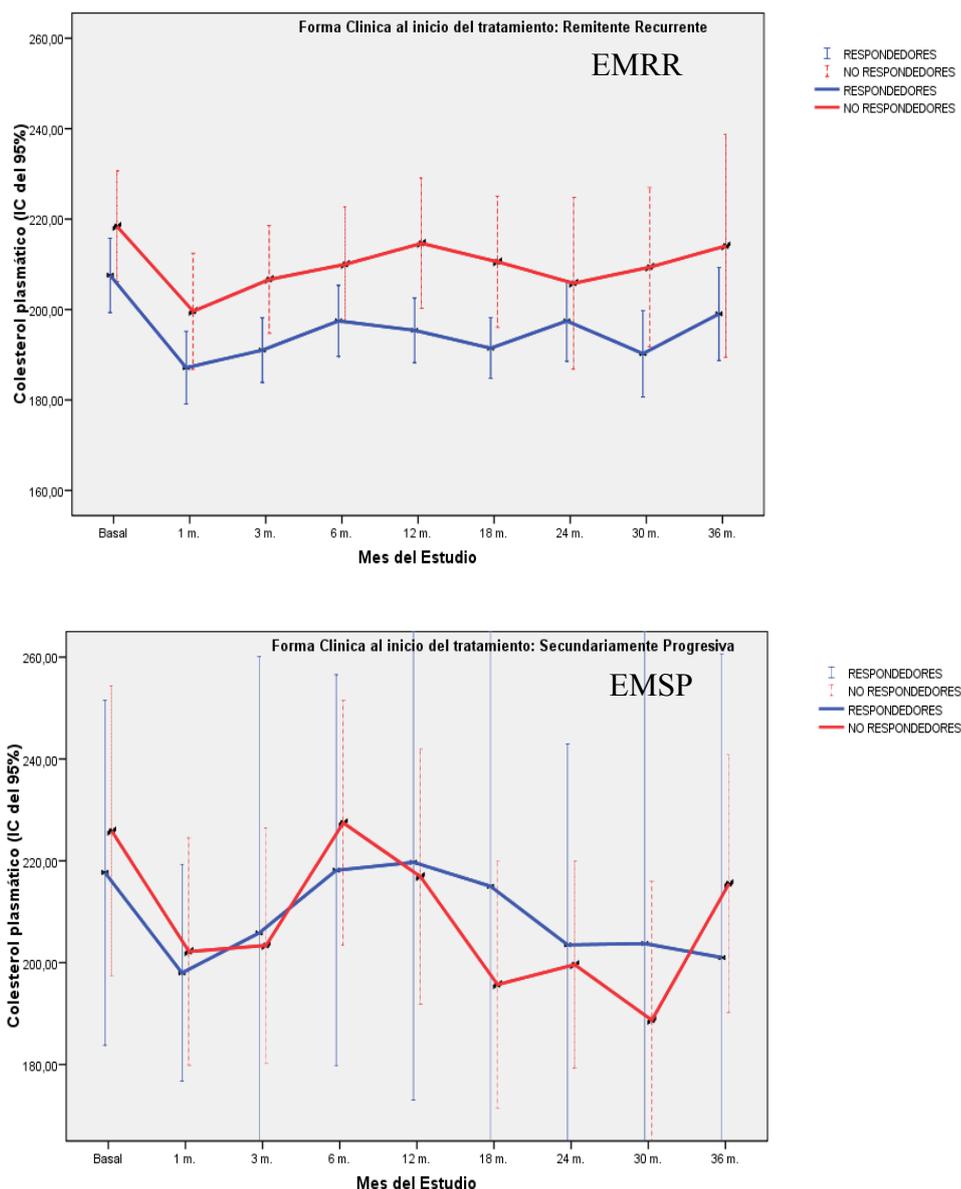


Fig. 35. Medias de colesterol en respondedores y no respondedores separadas por formas clínicas.

El comportamiento del colesterol en las formas RR se puede superponer al comportamiento del mismo en la muestra global.

Los niveles de colesterol sólo fueron significativamente menores en el grupo RR de respondedores ($p < 0,009$) al mes y tres meses del tratamiento con respecto al grupo de RR no respondedores, aunque en todas las revisiones los niveles de colesterol fueron menores en los respondedores.

No se apreciaron diferencias significativas de los niveles de colesterol en las diferentes revisiones entre respondedores y no respondedores en las formas SP.

3.2.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación del colesterol inducida por Interferón en los pacientes con EM.

Al igual que se hizo con los triglicéridos esta pregunta se analizó mediante la realización de curvas de supervivencia. En estas curvas se compararon en cada revisión cuatro grupos que corresponden a los cuatro cuartiles de los diferenciales entre el colesterol de cada revisión y su basal. En la tabla 54 se muestran los cuatro cuartiles de diferenciales de colesterol en la revisión del primer mes. No se observaron diferencias significativas en el análisis en conjunto ni por separado.

Colest 1m-Colest 0m	Respondedores	No respondedores	p
1º cuartil (-82 a -36)	25 (73,5%)	9 (26,5%)	p>0,05
2º cuartil (-36 a -21)	23 (67,6%)	11 (32,4%)	
3º cuartil (-21 a +2)	28 (80,0%)	7 (20,0%)	
4º cuartil (+2 a +41)	21 (67,7%)	10 (32,3%)	
N	97	37	

Tabla 54. Incrementos de colesterol al mes de tratamiento divididos en cuartiles en respondedores y no respondedores a tratamiento.

En la curva de supervivencia (Fig 36) se puede ver una tendencia del tercer cuartil (que tiene una diferencia de -21 a +2 mg/dl de colesterol con respecto al basal) a una mejor respuesta al tratamiento. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p>0,05$).

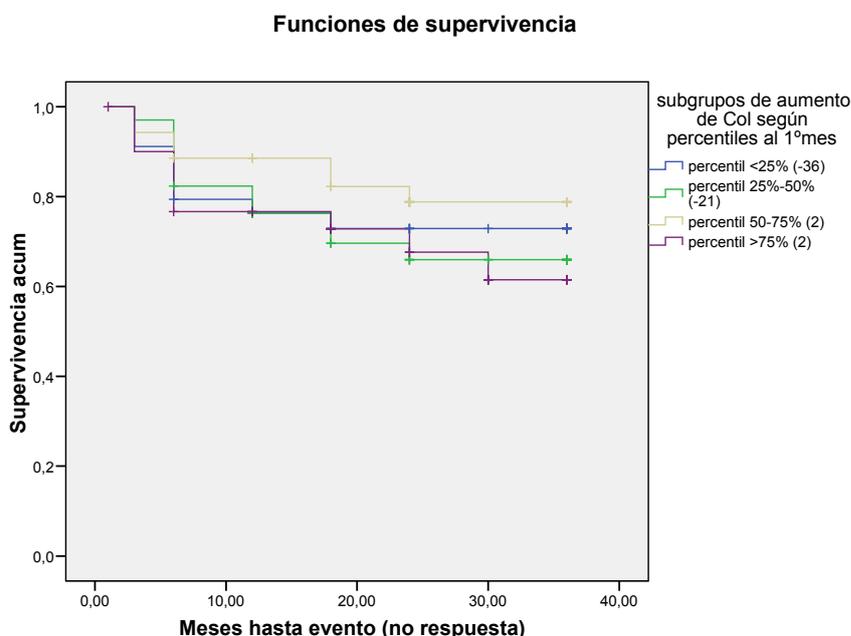


Fig. 36. Curva de supervivencia: cuartiles de incremento de colesterol al primer mes de tratamiento.

Al comparar los cuartiles de colesterol al primer mes en las formas clínicas RR tampoco se observan diferencias significativas entre respondedores y no respondedores ($p>0,05$).

Tampoco se observaron diferencias significativas en el grupo SP ($p>0,05$).

3.3. ACIDO URICO Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN

3.3.1. Modificación del ácido úrico plasmático inducido por el Interferón.

El Ácido Úrico disminuye al iniciar el tratamiento con Interferón durante el primer mes, posteriormente se incrementa hasta alcanzar valores basales. En nuestro estudio las medias de ácido úrico fueron significativamente más bajas al primer mes ($p < 0.01$) del inicio del tratamiento, con un descenso medio de $0,19 \pm 0,68$ mg/dl. Este descenso se muestra en la tabla 55.

Acido Urico	N	Media \pm desv típica	A Uric – A Uric 0 m	p
A Uric basal	148	4,15 \pm 1,12		
A Uric 1m	135	3,95 \pm 1,00	0,19 \pm 0,68	p<0,01
A Uric 3m	140	4,08 \pm 1,08	0,10 \pm 0,78	ns
A Uric 6m	132	4,07 \pm 1,03	0,09 \pm 0,73	
A Uric 12m	138	4,05 \pm 1,07	0,07 \pm 0,75	
A Uric 18m	121	4,12 \pm 1,02	0,009 \pm 0,71	
A Uric 24m	105	4,09 \pm 1,05	0,09 \pm 0,74	
A Uric 30m	74	4,09 \pm 1,00	0,15 \pm 0,71	
A Uric 36m	72	4,10 \pm 1,05	0,08 \pm 0,89	

Tabla 55. Medias de Acido úrico basales y a lo largo del seguimiento y diferencias con respecto a la basal.

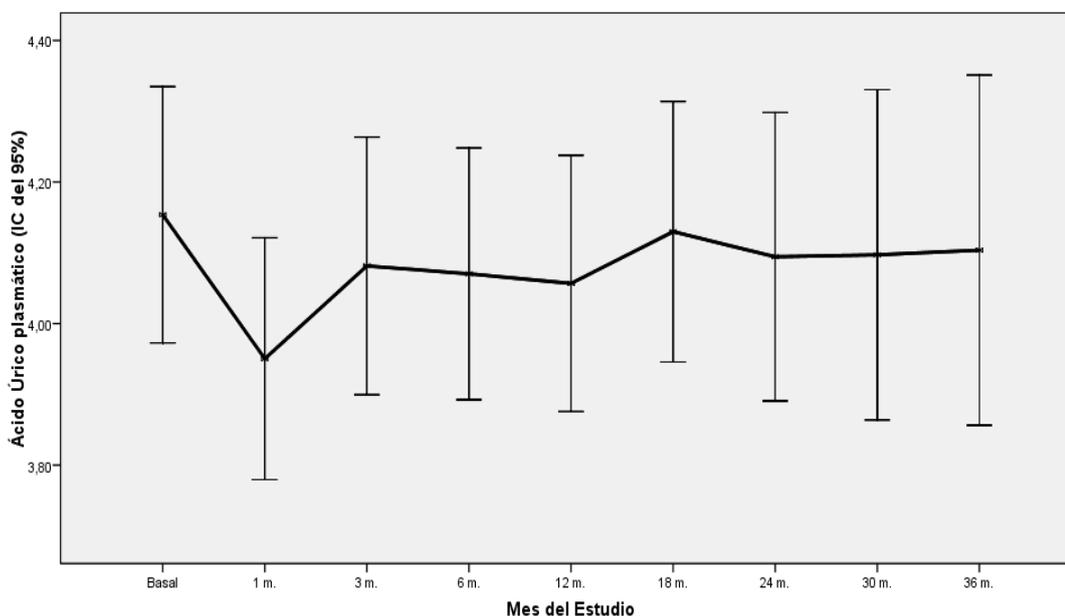


Fig. 37. Medias de Acido úrico basal y a lo largo del tratamiento.

Al analizar por separado las formas RR y SP se aprecia un comportamiento similar a la muestra global en las RR, con disminución significativa al primer mes y posterior aumento. En cuanto a las formas SP también muestran la misma tendencia pero no alcanzan diferencias significativas.

Existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en los valores basales de Acido úrico que mostraban niveles superiores en varones por lo que se realizó la comparativa entre sexos.

Se observó que los valores de Acido úrico en las mujeres no tenían un descenso significativo tras el tratamiento con Interferón ($p>0,05$) mientras que si existía este descenso ($p<0,05$) en los varones al primer y sexto mes y al final del seguimiento (Tabla 56).

Acido Urico Varones	N	Media \pm desv típica	p
A Uric basal	38	5,22 \pm 1,07	
A Uric 1m	38	4,79 \pm 1,00	p=0,04
A Uric 3m	39	4,99 \pm 1,20	
A Uric 6m	36	4,90 \pm 0,99	p=0,05
A Uric 12m	37	5,01 \pm 0,96	
A Uric 18m	33	4,95 \pm 0,96	
A Uric 24m	31	5,06 \pm 0,94	
A Uric 30m	25	4,83 \pm 0,94	p=0,039
A Uric 36m	23	4,68 \pm 1,08	p=0,032

Tabla 56. Medias de Acido úrico en varones durante el seguimiento.

3.3.2. Diferencias en el Acido úrico basal y tras el inicio del tratamiento con interferón entre respondedores y no respondedores.

Los pacientes no respondedores presentaron unos niveles de acido úrico menores que los pacientes respondedores, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística. En la tabla 57 se muestran los valores medios de acido úrico en los grupos de respondedores y no respondedores al tratamiento.

Acido Urico	N	Respondedores	N	No Respondedores	p
A Urico basal	108	4,17±1,12	40	4,10±1,11	ns
A Urico 1m	98	3,96±1,04	37	3,92±0,90	
A Urico 3m	101	4,09±1,10	39	4,05±1,07	
A Urico 6m	96	4,13±1,03	36	3,90±1,03	
A Urico 12m	101	4,07±1,10	37	4,00±0,99	
A Urico 18m	91	4,18±1,07	30	3,97±0,85	
A Urico 24m	76	4,10±1,05	29	4,05±1,06	
A Urico 30m	51	4,13±1,05	23	4,02±0,91	
A Urico 36m	50	4,22±0,98	22	3,81±1,15	

Tabla 57. Medias de Acido úrico en respondedores y no respondedores.

El siguiente gráfico (Fig 38) muestra las medias de Acido úrico a lo largo del seguimiento en ambos grupos de pacientes:

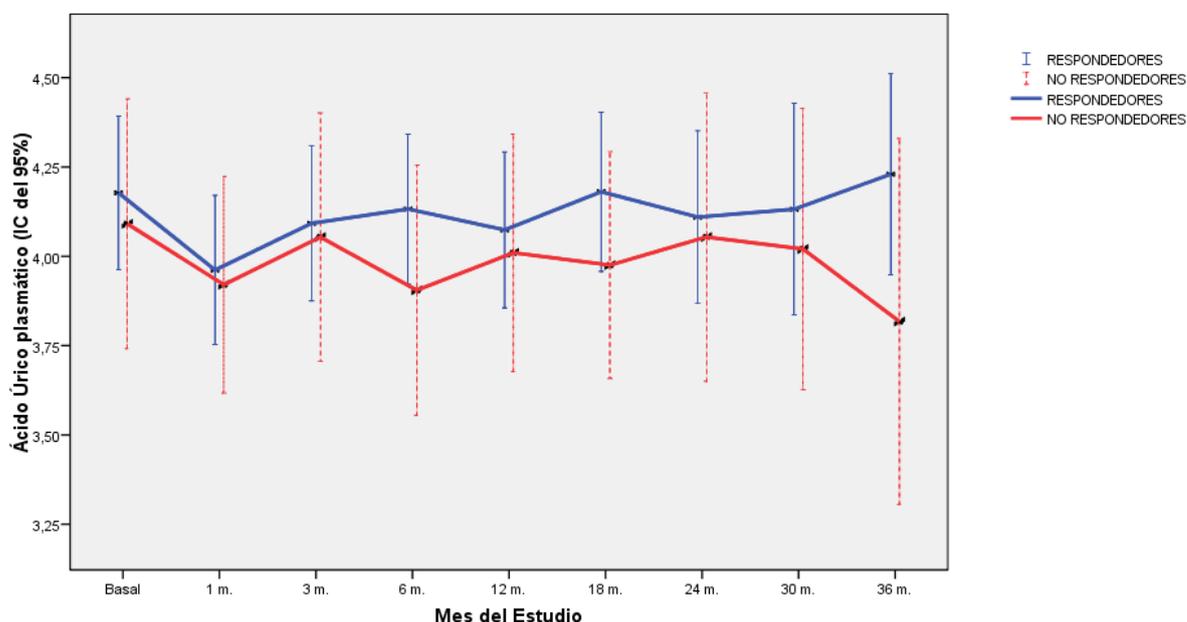


Fig. 38. Medias de Acido Urico a lo largo del seguimiento en respondedores y no respondedores.

Las dos siguientes gráficas (Fig 39) nos muestran la evolución del ácido úrico en respondedores y no respondedores a lo largo del tratamiento en el grupo de EMRR y en el de EMSP en las que tampoco hubo diferencias significativas.

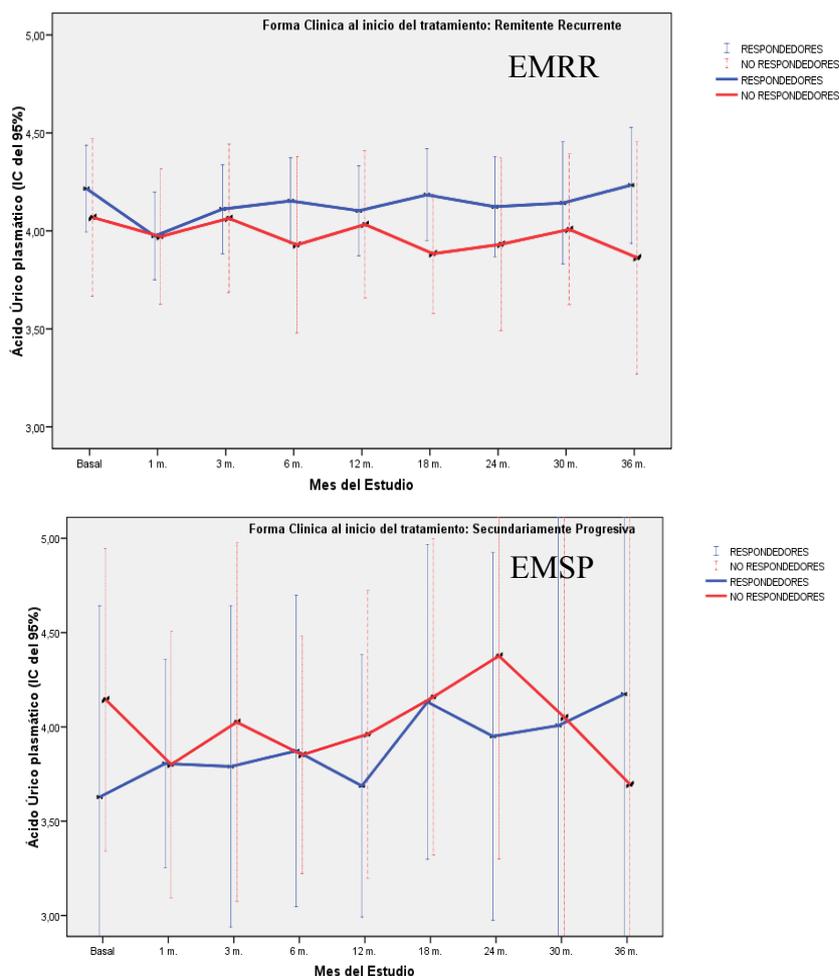


Fig. 39. Medias de Acido úrico en respondedores y no respondedores separadas por forma clínica.

Al analizar por separado las muestras de ácido úrico por sexos vemos que en mujeres no existen diferencias significativas en el ácido úrico entre respondedores y no respondedores ($p > 0,05$).

En el grupo de varones las diferencias alcanzan significación estadística entre respondedores y no respondedores en el 12^o mes de seguimiento y al 36^o mes de seguimiento. Al igual que ocurre en la muestra global, se observan niveles de ácido úrico menores en los pacientes no respondedores (Tabla 58).

Acido Urico	N	Respondedores	N	No Respondedores	p
Varones					
A Urico basal	30	5,33±1,02	11	4,93±1,33	ns
A Urico 1m	27	4,93±0,89	11	4,45±1,18	ns
A Urico 3m	28	5,08±1,14	11	4,76±1,37	ns
A Urico 6m	26	5,08±0,80	10	4,42±1,31	ns
A Urico 12m	27	5,22±0,71	10	4,46±1,32	p=0,030
A Urico 18m	25	5,12±0,95	8	4,44±0,84	ns
A Urico 24m	24	5,13±0,84	7	4,83±1,29	ns
A Urico 30m	19	5,01±0,82	6	4,26±1,12	ns
A Urico 36m	18	4,96±0,76	5	3,64±1,52	p=0,012

Tabla 58. Medias de Acido Urico en respondedores y no respondedores en pacientes varones.

3.3.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación del ácido úrico inducida por Interferón en los pacientes con EM.

Siguiendo el mismo esquema que se aplicó para el análisis de Triglicéridos y Colesterol se analizaron los diferenciales de los niveles de Acido Úrico en cada revisión con respecto a su basal agrupados en cuartiles. Este análisis se efectuó a través de curvas de supervivencia. En la muestra global sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes que experimentaron un aumento en los niveles de Acido úrico al tercer mes (Tabla 59). En este subgrupo se observó una peor respuesta de manera significativa ($p < 0,05$). Aunque ya en la revisión del primer mes se observaba esta tendencia.

A. Urico 3m-A. Urico 0m	Respondedores	No respondedores	p
1° cuartil (-3,45 a -0,50)	23 (65,7%)	12 (34,3%)	p>0,05
2° cuartil (-0,50 a -0,14)	29 (82,9%)	6 (17,1%)	
3° cuartil (-0,14 a +0,31)	29 (82,9%)	6 (17,1%)	
4° cuartil (+0,31 a +1,84)	20 (58,8%)	14 (41,2%)	p<0,05
N	101	38	

Tabla 59. Cuartiles de incrementos de Ac. Úrico en respondedores y no respondedores al tercer mes.

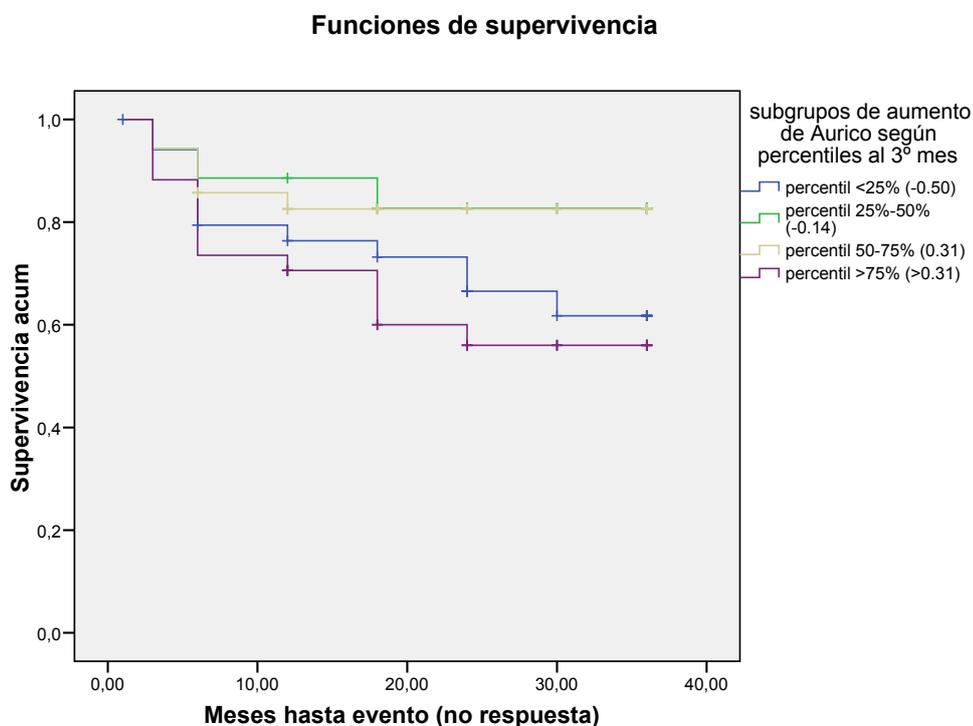


Fig. 40. Curva de supervivencia: Respuesta al tercer mes según los Incrementos de Acido úrico divididos en cuartiles.

Al analizar el subgrupo de formas RR observamos que sí existen diferencias significativas entre los grupos según el aumento de ácido úrico al primer mes ($p=0,021$). Responden mejor los subgrupos de pacientes en los que menos varía el ácido úrico y de éstos el que presenta mínimo descenso del ácido úrico (Tabla 60) (Fig 41).

Ac. Úrico 1m-Ac. Úrico 0m Formas RR	Respondedores	No respondedores	p
1º cuartil (-2,70 a -0,54)	24 (72,7%)	9 (27,3%)	p=0,021
2º cuartil (-0,54 a -0,18)	24 (96%)	1 (4%)	
3º cuartil (-0,18 a +0,22)	25 (80,6%)	6 (19,4%)	
4º cuartil (+0,22 a +2,22)	17 (63%)	10 (37%)	
N	90	27	

Tabla 60. Incrementos de Ac. Úrico en respondedores y no respondedores (divididos en cuartiles según la muestra completa) forma clínica RR al primer mes de tratamiento.

Funciones de supervivencia

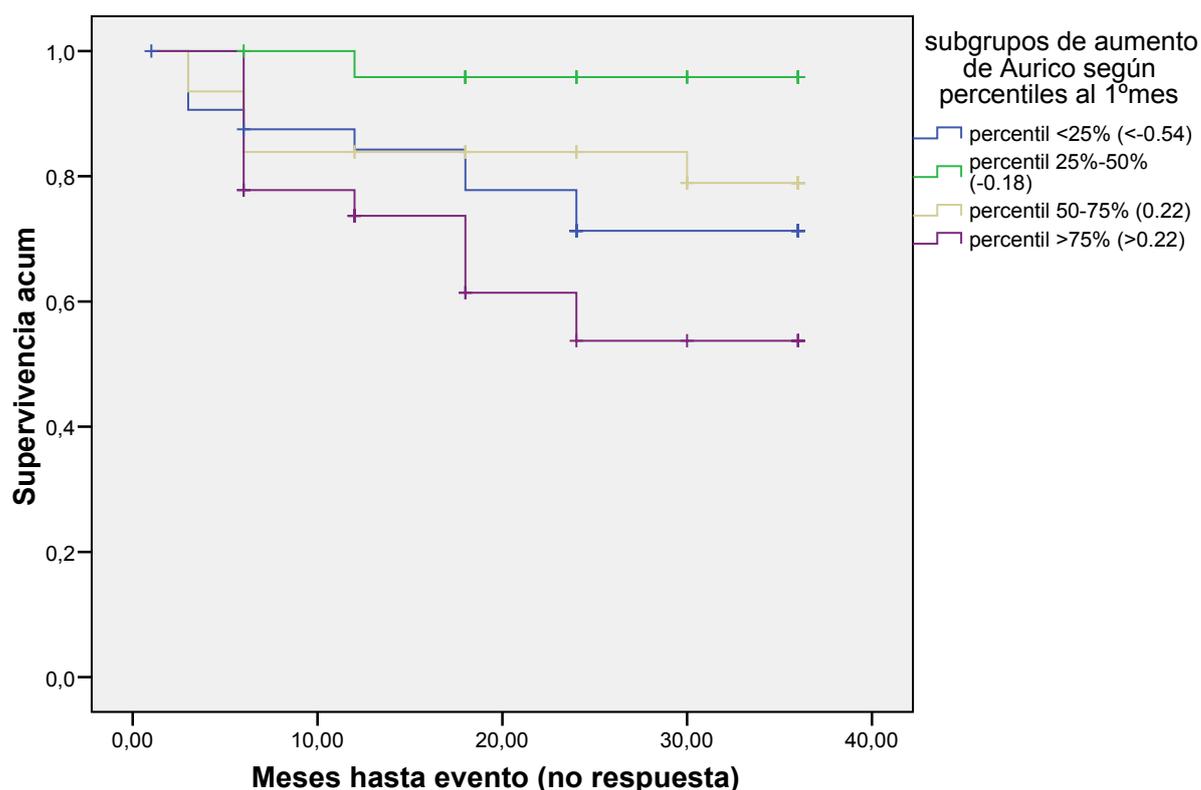


Fig 41. Curva de supervivencia: Respuesta según la variación de ácido úrico en formas RR al primer mes de tratamiento ($p=0,021$).

Al analizar la relación entre la modificación del ácido úrico inducido por el tratamiento con Interferón al tercer mes en las formas clínicas RR y la respuesta al mismo, observamos que al igual que sucede al primer mes los subgrupos con menor variación del ácido úrico son los que mejor responden al tratamiento ($p < 0,05$) (Fig 42).

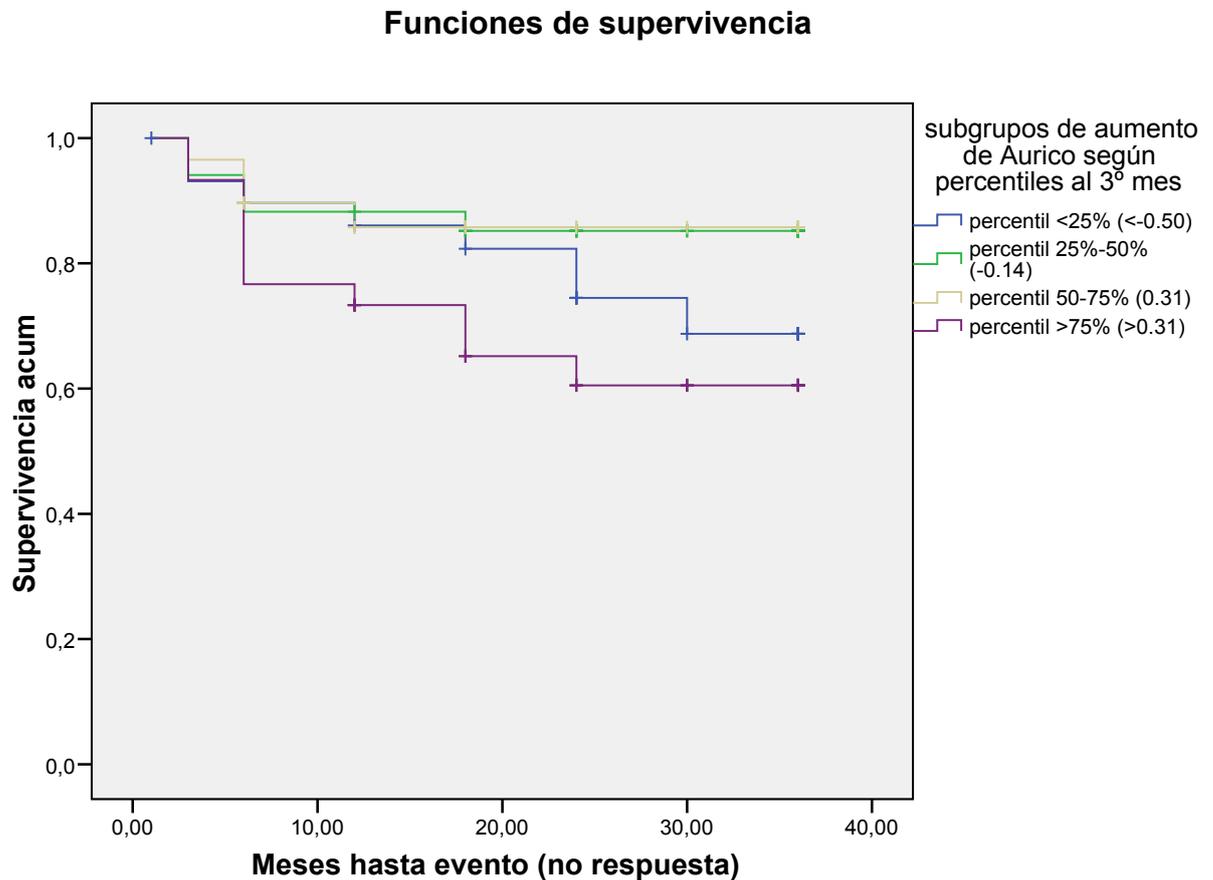


Fig 42. Curva de supervivencia: Respuesta según la variación de ácido úrico en formas RR al tercer mes de tratamiento ($p < 0,05$).

En las formas SP no existen diferencias significativas de respuesta según la modificación del ácido úrico inducida por interferón.

Si analizamos mediante curvas de supervivencia la variación del ácido úrico tras el inicio del tratamiento en hombres y mujeres, en ambos sexos se observa una mejor respuesta cuánto menor es la variación de ácido úrico (Fig 43 y 44).

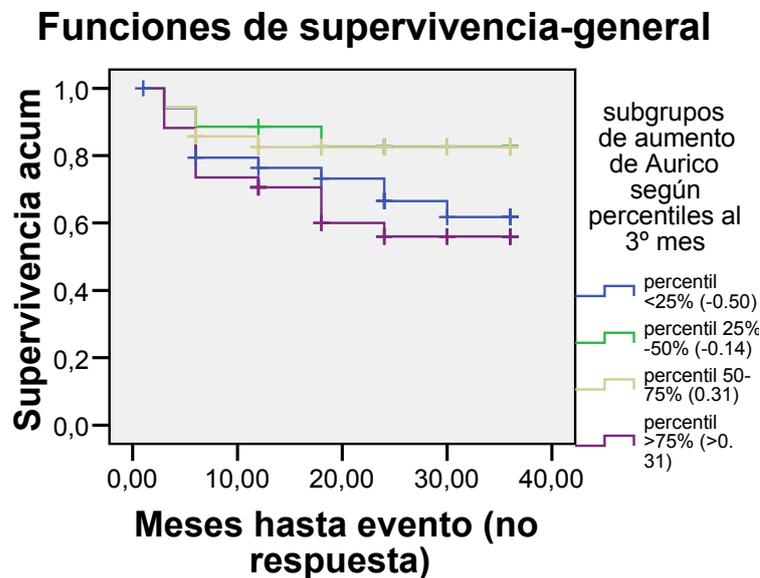


Fig. 43. Curva de supervivencia: Respuesta según cuartiles de incremento de ácido úrico en toda la muestra al tercer mes de tratamiento.

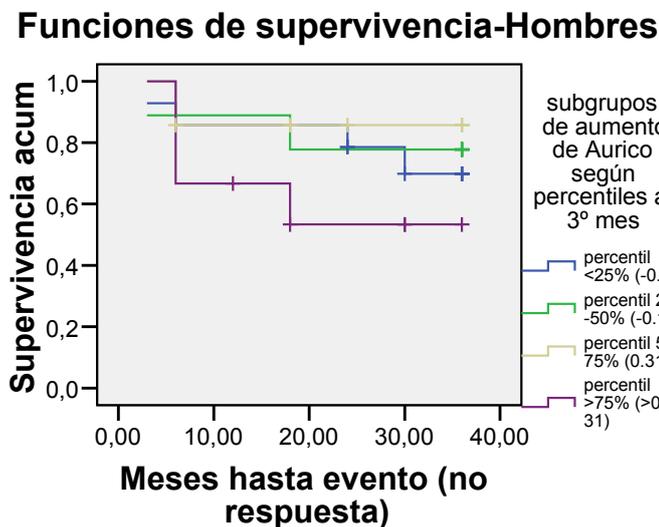


Fig.44. Curva de supervivencia: Respuesta según subgrupos de incrementos de Ac. Úrico en varones al tercer mes de tratamiento.

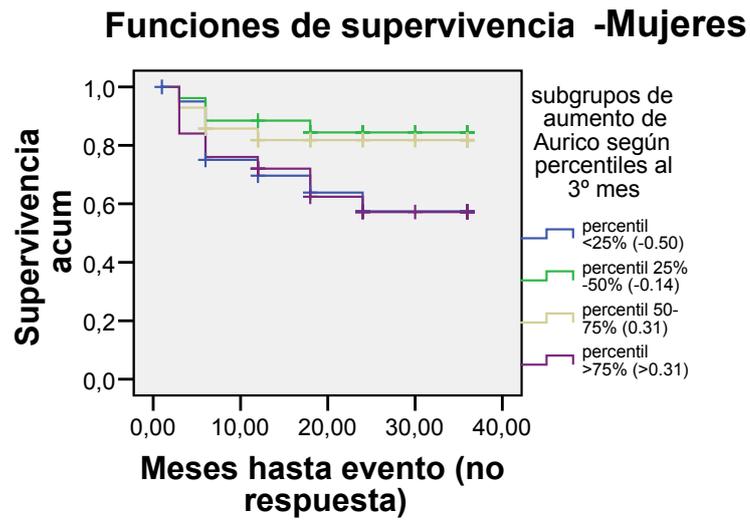


Fig. 45. Curva de supervivencia: Respuesta según subgrupos de incremento de Ac. Úrico en Mujeres al tercer mes de tratamiento.

En el grupo de mujeres las diferencias alcanzan significación estadística ($p < 0,05$) (Fig 45), no llegando a p significativas en el grupo de varones.

3.4. GOT/AST Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN.

3.4.1. Modificación de la GOT plasmática inducida por el Interferón.

El Interferón provoca un aumento de la GOT sobre todo durante el primer y tercer mes para posteriormente recuperar los valores basales e incluso disminuir algo con respecto a los mismos (Fig 46). Este aumento es estadísticamente significativo hasta el 6º mes. Posteriormente no se observan diferencias significativas con los valores basales (Tabla 61). Las formas RR tienen el mismo comportamiento que la muestra global, al igual que las formas SP, estas últimas mantienen la elevación de la GOT hasta los 12 meses ($p < 0,05$) y a partir de entonces comienzan a disminuir.

GOT	N	Media \pm desv típica	GOT - GOT 0 m	p
GOT basal	149	18,88 \pm 10,58		
GOT 1m	136	26,28 \pm 14,51	7,14 \pm 15,51	p<0,05
GOT 3m	142	26,55 \pm 14,43	7,53 \pm 15,75	
GOT 6m	136	23,68 \pm 13,08	4,42 \pm 16,45	
GOT 12m	138	21,57 \pm 15,22	2,67 \pm 18,01	ns
GOT 18m	121	19,58 \pm 7,74	0,35 \pm 13,18	
GOT 24m	105	19,60 \pm 9,04	-0,07 \pm 14,71	
GOT 30m	72	19,44 \pm 6,02	-0,65 \pm 10,56	
GOT 36m	72	19,38 \pm 5,98	-0,63 \pm 11,21	

Tabla 61. Medias de GOT basales y a lo largo del seguimiento y diferencias con la basal.

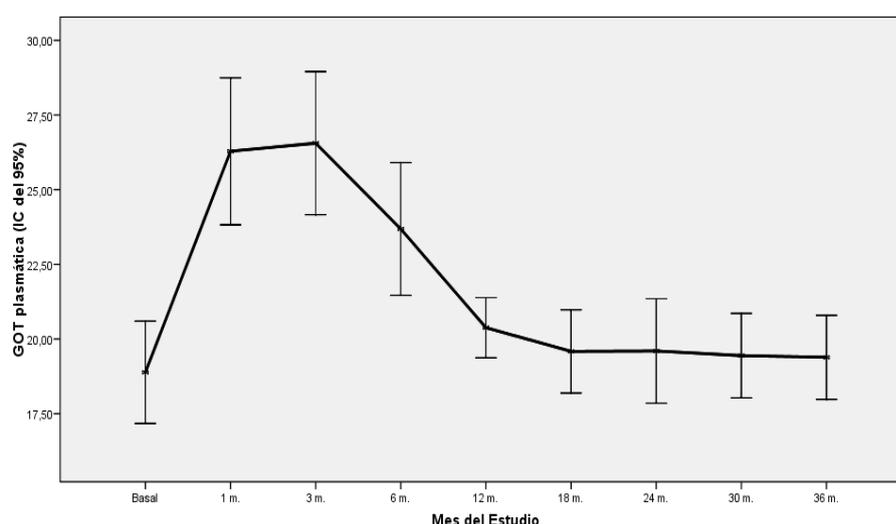


Fig. 46. Medias de GOT basal y a lo largo del seguimiento.

Al analizar la evolución de la GOT en hombres y mujeres se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos. Siendo las GOT más elevadas en varones que en mujeres con p significativas ($p < 0,05$) en los valores basales, a los 3, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

3.4.2. Diferencias en la GOT basal y tras el inicio del tratamiento con interferón entre respondedores y no respondedores.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los valores de GOT de respondedores y no respondedores.

La tabla 62 muestra las medias de GOT de respondedores y no respondedores, en ambos grupos aumentan por igual las transaminasas tras el inicio del tratamiento con Interferón ($p > 0,05$).

GOT	N	Respondedores	N	No Respondedores	p
GOT basal	108	18,63±11,55	41	19,53±7,53	ns
GOT 1m	98	25,67±13,37	38	27,86±17,21	
GOT 3m	102	26,62±15,25	40	26,37±12,27	
GOT 6m	99	23,15±13,13	37	25,10±13,02	
GOT 12m	101	20,29±5,72	37	25,05±27,81	
GOT 18m	91	19,58±6,30	30	19,60±11,16	
GOT 24m	76	20,18±10,05	29	18,06±5,43	
GOT 30m	49	19,77±6,43	23	18,73±5,07	
GOT 36m	50	19,86±5,98	22	18,31±5,98	

Tabla 62. Medias de GOT en respondedores y no respondedores.

En el siguiente gráfico (Fig 47) se muestra la curva evolutiva de las medias de GOT en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

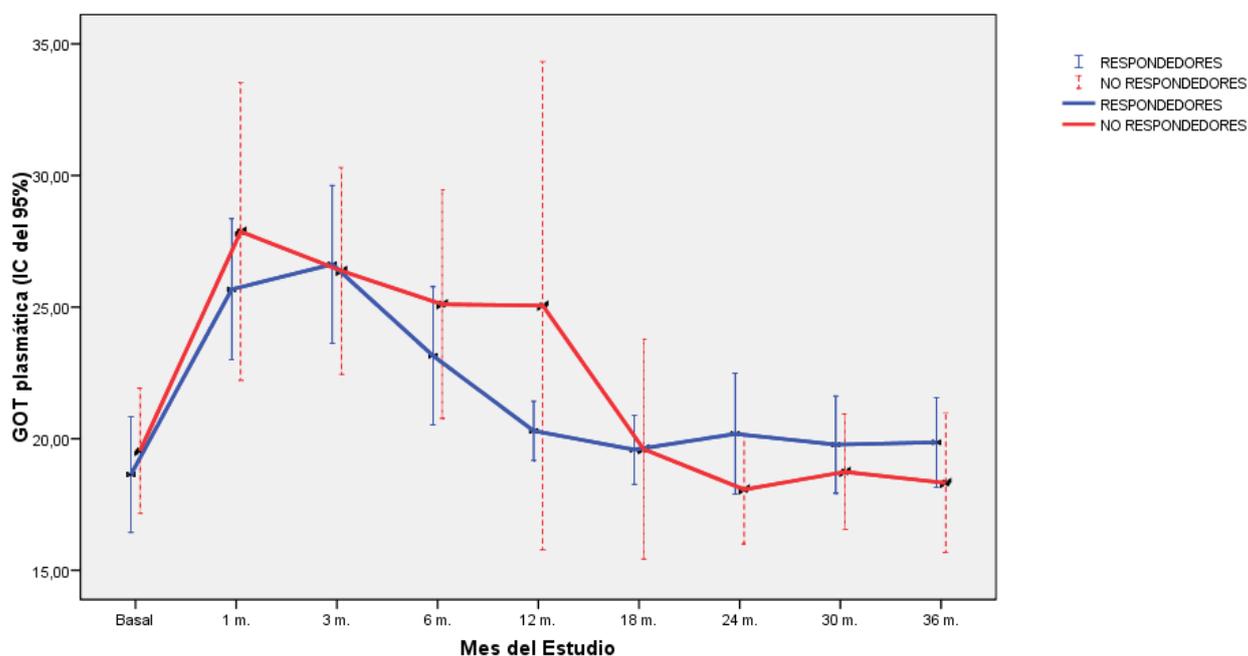


Fig. 47. Medias de GOT en respondedores y no respondedores al tratamiento.

Analizando por separado la evolución de GOT en los subgrupos de pacientes por formas clínicas, RR y SP, obtenemos las siguientes gráficas (Fig 48), en las que no se observan diferencias significativas ($p < 0,05$).

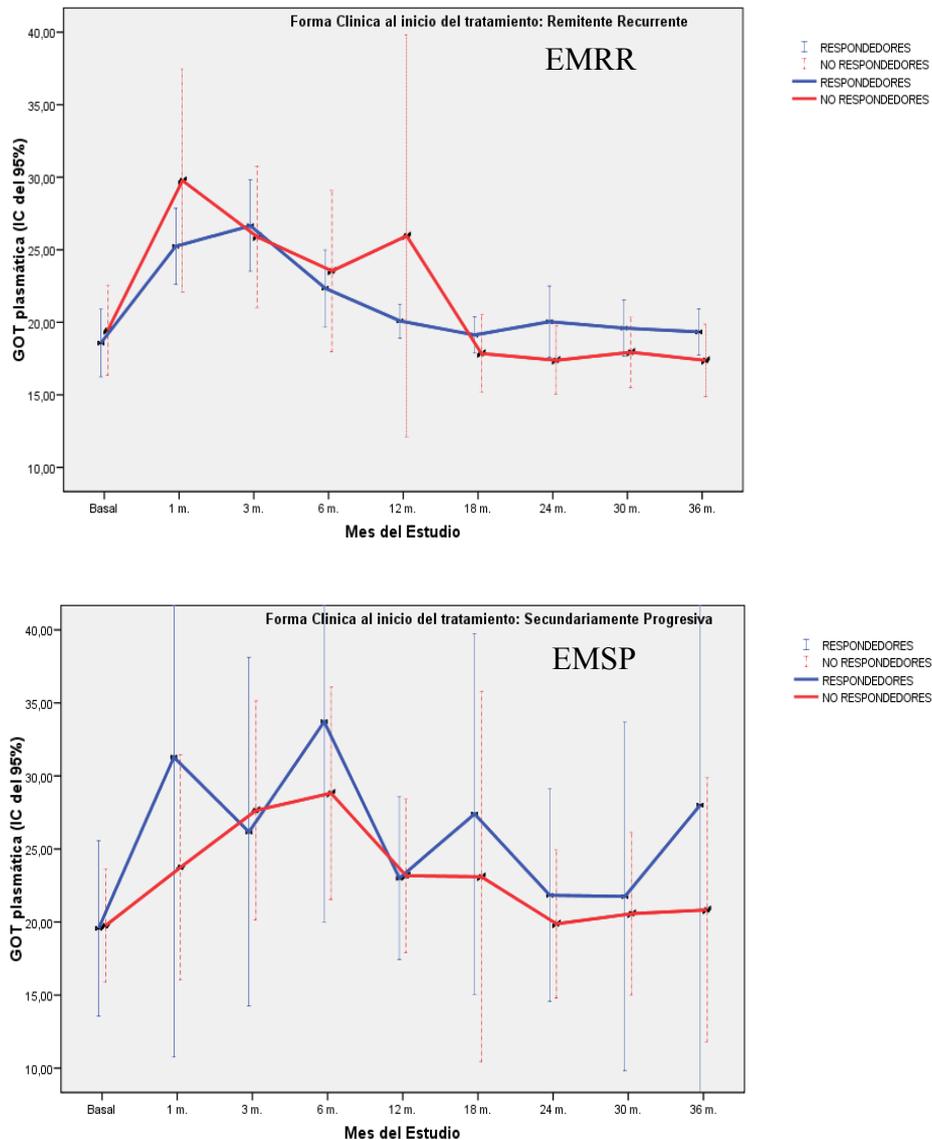


Fig. 48. Medias de GOT en respondedores y no respondedores divididos según forma clínica.

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas ($p > 0,05$) al analizar el comportamiento de la GOT en respondedores y no respondedores en varones y mujeres.

3.4.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de GOT inducida por Interferón en los pacientes con EM.

Tras realizar el análisis de supervivencia con el mismo método que en los parámetros analíticos anteriormente examinados, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la respuesta según el aumento de GOT en los cuatro cuartiles analizados.

Únicamente se han encontrado diferencias significativas entre los subgrupos analizados a los 12 meses (Fig 49), hallando una mejor respuesta en el subgrupo en el que aumentan mínimamente las transaminasas con respecto a la GOT basal sin que esto parezca tener relevancia clínica.

GOT 12m-GOT 0m	Respondedores	No respondedores	p
1º cuartil (-77 a -1)	27 (71,1%)	11 (28,9%)	ns
2º cuartil (-1 a +2)	21 (63,6%)	12 (36,4%)	
3º cuartil (+2 a +6)	30 (88,2%)	4 (11,8%)	p<0,05
4º cuartil (+6 a +185)	22 (68,8%)	10 (31,3%)	ns

Tabla 63. Incremento de GOT agrupado por cuartiles en respondedores y no respondedores a los 12 meses de tratamiento.

Funciones de supervivencia

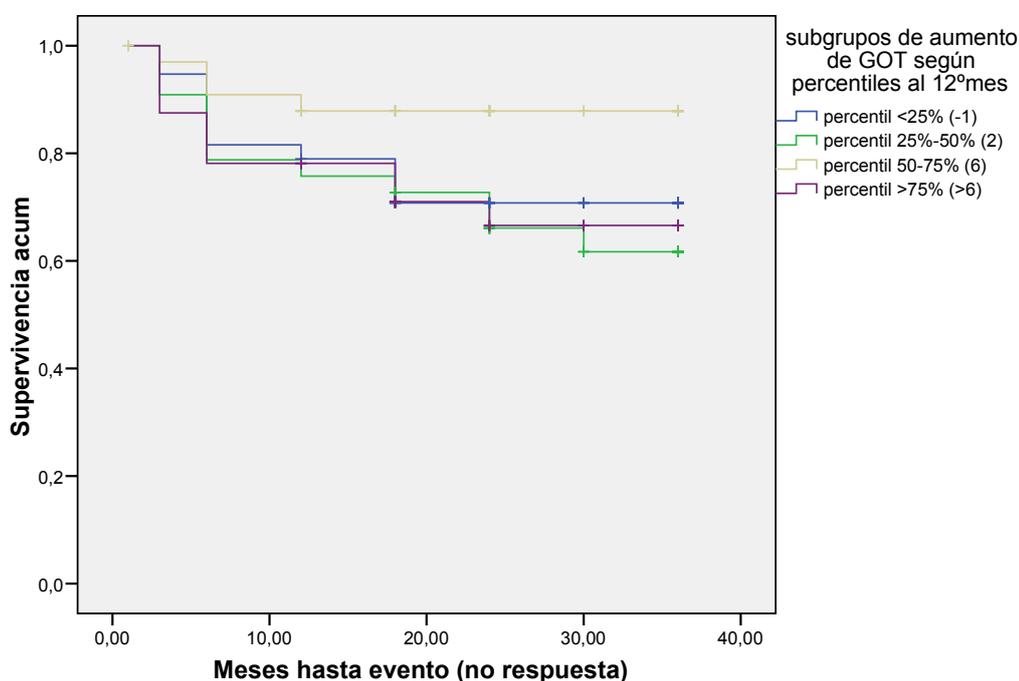


Fig. 49. Curva de supervivencia: Respuesta según subgrupos de incremento de GOT al 12º mes

Al analizar las formas clínicas RR y SP por separado no encontramos relación significativa entre las variaciones de GOT y la mejor o peor respuesta al tratamiento al igual que en la muestra global.

También se analizó este parámetro por sexos observando en el grupo de mujeres los mismos hallazgos que en la muestra global, es decir, que el tercer cuartil de la revisión de los doce meses, la variación de 2-6 mg/dl de transaminasas tiene mejor respuesta (Fig 50). Algún otro dato similar no concluyente apareció en las múltiples combinaciones de GOT de las revisiones y varones y mujeres que no consideramos relevante por no ser significativo ($p < 0,05$).

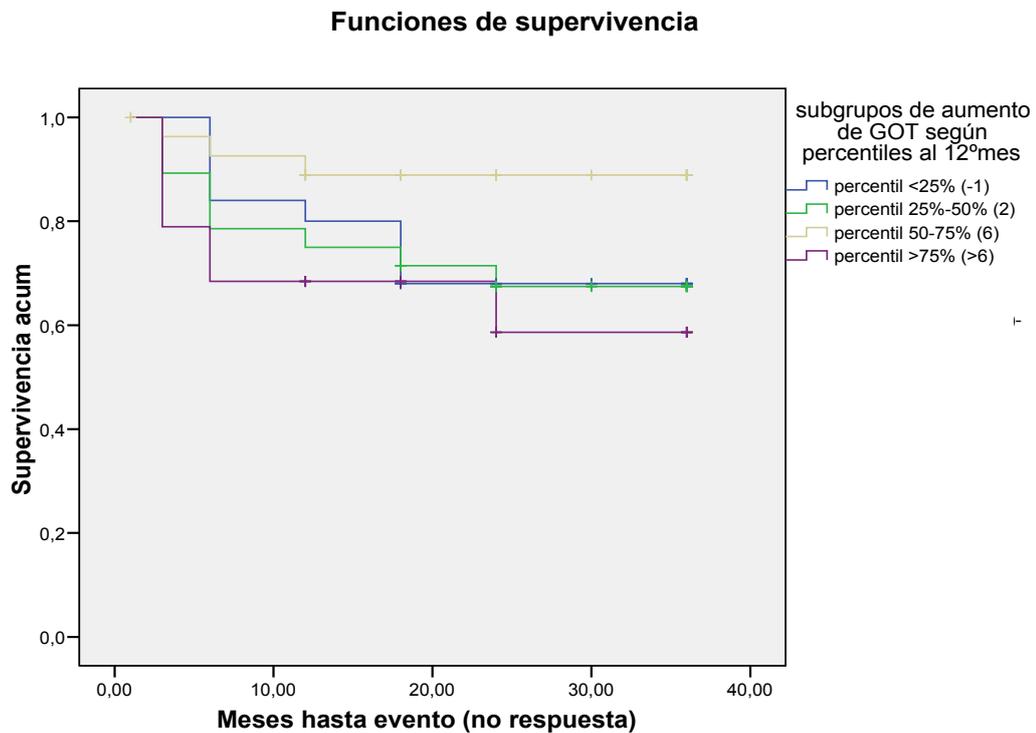


Fig.50. Curva de supervivencia. Respuesta según subgrupos de incremento de GOT en mujeres al 12º mes de tratamiento.

3.5. GPT/ALT Y ASOCIACIÓN CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN.

3.5.1. Modificación de la GPT plasmática inducida por el Interferón.

La GPT, al igual que la GOT, se incrementa durante los 3 primeros meses de tratamiento para después volver a sus valores basales (Fig 51). Este incremento es significativo en nuestra muestra con una $p < 0,05$ durante las revisiones del mes, tres y seis meses.

En la tabla 64 se pueden observar las medias de GPT en las revisiones y las diferencias de GPT con respecto a la basal.

GPT	N	Media \pm desv típica	GPT – GPT 0 m	p
GPT basal	149	22,88 \pm 25,44		
GPT 1m	136	35,72 \pm 28,13	12,51 \pm 32,31	p<0,05
GPT 3m	143	38,46 \pm 30,42	15,48 \pm 34,45	
GPT 6m	136	31,99 \pm 25,80	8,83 \pm 35,49	
GPT 12m	138	28,65 \pm 42,82	5,78 \pm 49,26	ns
GPT 18m	121	23,38 \pm 14,39	0,20 \pm 29,21	
GPT 24m	105	23,89 \pm 16,12	0,15 \pm 32,58	
GPT 30m	72	21,98 \pm 12,57	-1,80 \pm 27,14	
GPT 36m	72	23,30 \pm 12,56	-0,04 \pm 27,94	

Tabla 64. Media de GPT basal y a lo largo del seguimiento y diferencias con respecto a la basal.

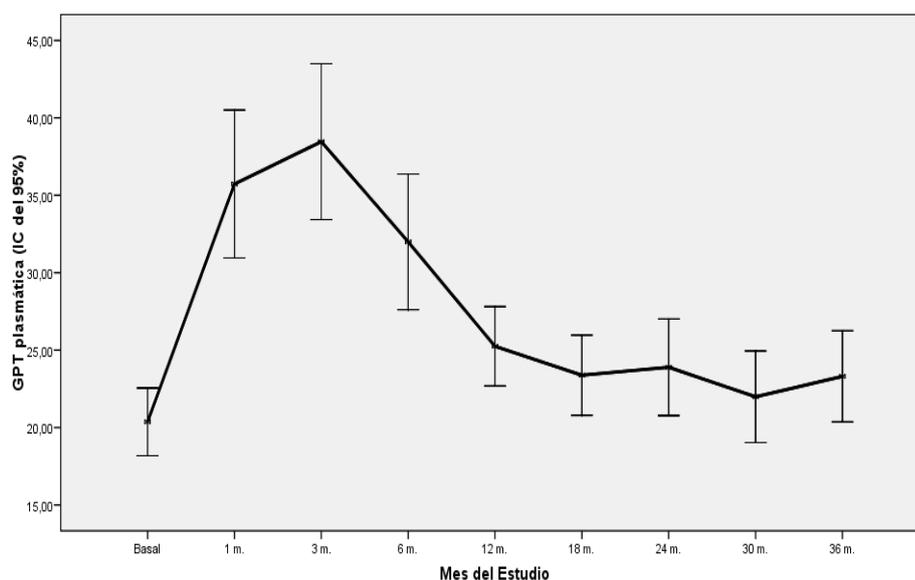


Fig. 51. Medias de GPT basal y durante el seguimiento

Al analizar las cifras de GPT en las formas RR y en las SP se observa un comportamiento similar al de la muestra global.

Al igual que la GOT, la GPT también es significativamente más elevada en hombres que en mujeres en prácticamente todas las revisiones además de en los valores basales ($p < 0,05$) (Tabla 65).

GPT	N	Hombres	N	Mujeres	p
GPT basal	41	31,53±32,7	108	19,60±21,35	p=0,010
GPT 1m	38	45,28±32,84	98	32,02±25,31	p=0,013
GPT 3m	40	49,15±28,80	103	34,31±30,14	p=0,008
GPT 6m	36	37,08±18,58	100	30,16±27,80	p=0,168
GPT 12m	37	47,48±77,62	101	21,76±12,83	p=0,002
GPT 18m	33	32,03±21,13	88	20,13±9,08	p=0,000
GPT 24m	31	35,48±22,22	74	19,04±9,30	p=0,000
GPT 30m	25	28,08±14,43	47	18,74±10,21	p=0,002
GPT 36m	23	31,69±14,38	49	19,36±9,36	p=0,000

Tabla 65. Media de GPT basal y en el seguimiento en hombres y mujeres.

3.5.2. Diferencias en la GPT basal y tras el inicio del tratamiento con interferón entre respondedores y no respondedores.

En cuanto a los valores de GPT, no existieron diferencias significativas entre respondedores y no respondedores, como muestra la tabla 66.

GPT	N	Respondedores	N	No Respondedores	p
GPT basal	108	22,33±28,18	41	24,34±16,34	ns
GPT 1m	98	34,29±27,71	38	39,42±29,24	
GPT 3m	103	38,41±31,10	40	38,57±28,97	
GPT 6m	99	31,32±26,75	37	33,78±23,30	
GPT 12m	101	25,06±15,24	37	38,45±78,74	
GPT 18m	91	23,26±1,74	30	23,73±20,71	
GPT 24m	76	24,40±17,06	29	22,55±13,53	
GPT 30m	49	22,38±12,83	23	12,83±1,83	
GPT 36m	50	24,86±13,01	22	19,77±10,79	

Tabla 66. Medias de GPT en el grupo de respondedores y no respondedores.

En la siguiente gráfica (Fig 52) podemos apreciar la curva evolutiva de la GPT entre respondedores y no respondedores al tratamiento.

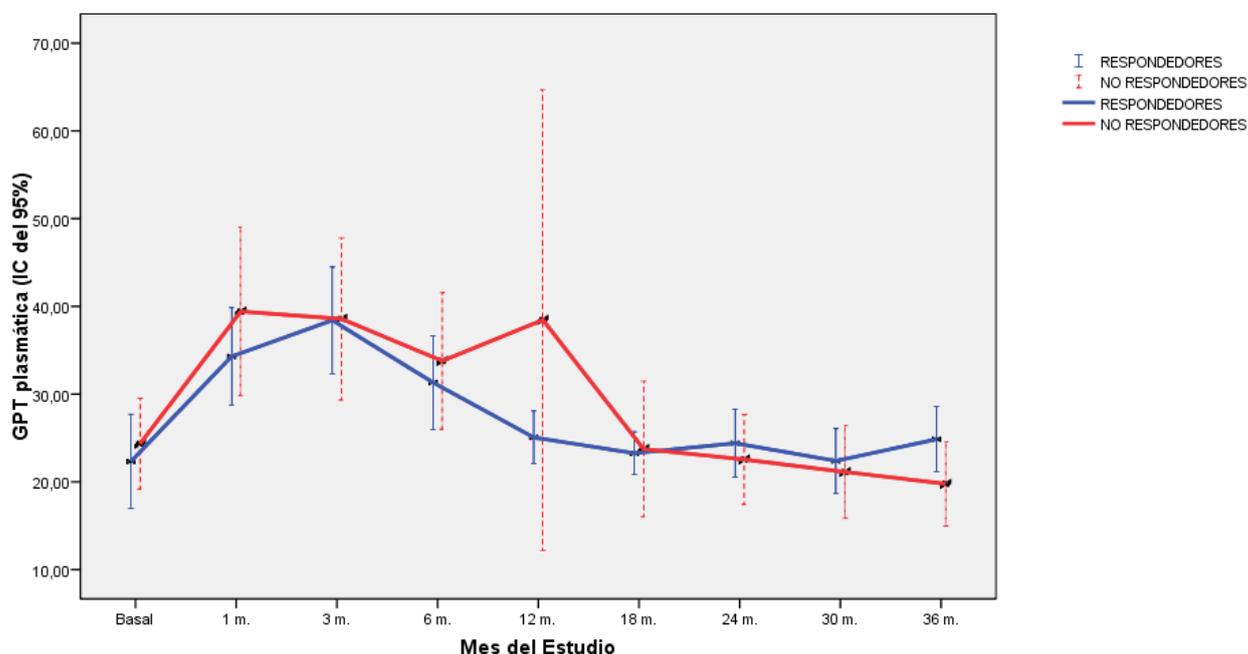


Fig. 52. Medias de GPT basal y a lo largo del seguimiento.

Como hemos presentado en los anteriores estudios de las variables se realizó la comparativa entre respondedores y no respondedores por forma clínica, obteniéndose las siguientes gráficas (Fig 53), sin diferencias significativas.

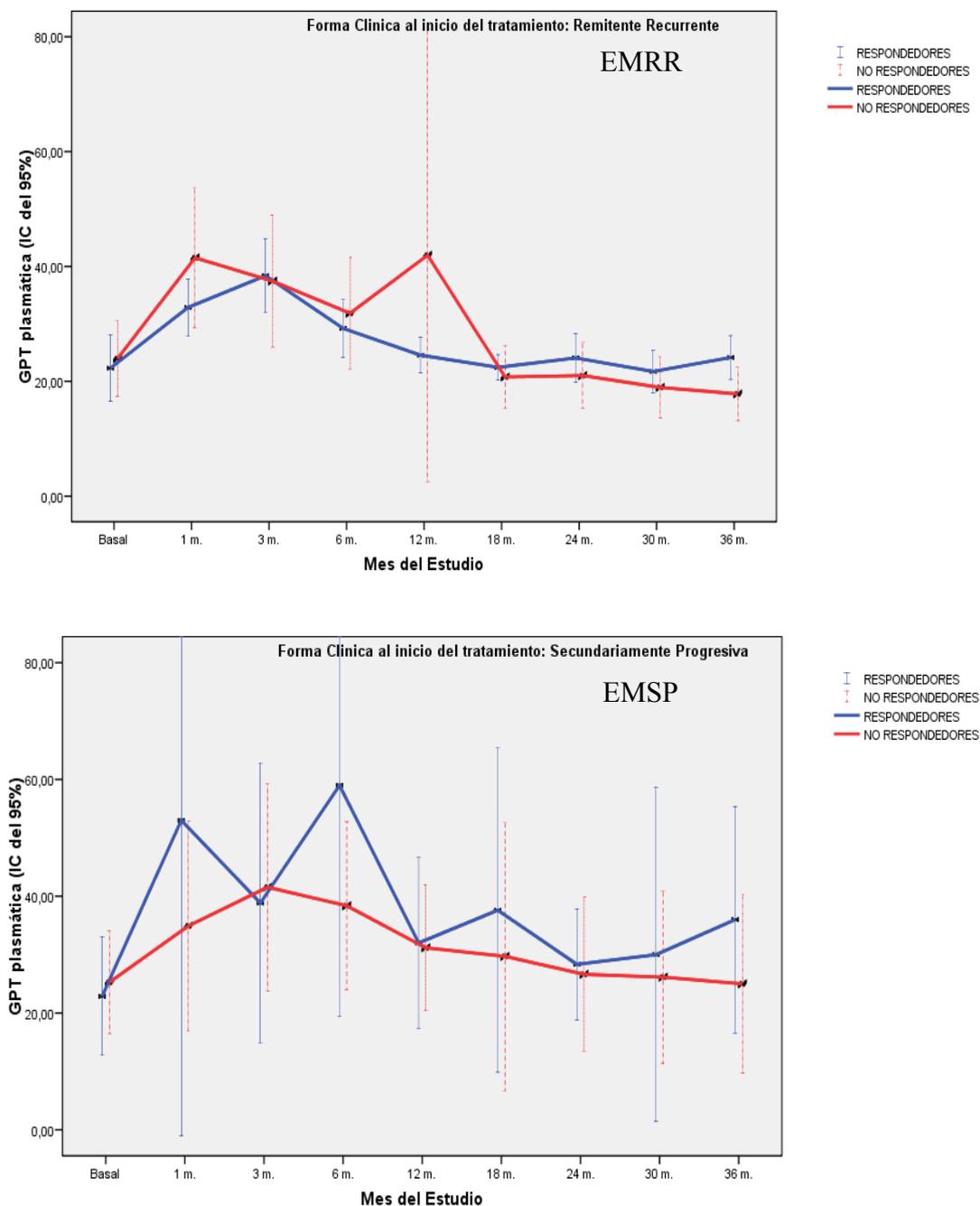


Fig. 53. Medias de GPT en respondedores y no respondedores según forma clínica.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar respondedores y no respondedores en los grupos de hombres y mujeres con respecto a la GPT por separado ($p > 0,05$).

3.5.3. Análisis predictor de respuesta clínica de la modificación de GPT inducida por Interferón en los pacientes con EM.

Tras realizar el análisis con curvas de supervivencia vemos que ni el aumento producido al mes (Fig 54) ni al tercer mes de GPT se relaciona con una mejor o peor respuesta al tratamiento ($p>0,05$).

En general se observa una tendencia (no significativa) a presentar una mejor respuesta cuanto mayor es el aumento de las transaminasas con respecto a la basal, llegando a ser significativa a los 18 meses en que responde mejor el grupo con mayores aumentos de GPT con respecto a la basal y a los 30 meses, en que el grupo que mejor responde es en el que aumenta la GPT en grado moderado con respecto a la basal (Tabla 67).

A su vez el grupo en el que disminuye la GPT con respecto a la basal tras el inicio de Interferón en las sucesivas revisiones es el que menos responde a tratamiento, aunque no existen diferencias significativas.

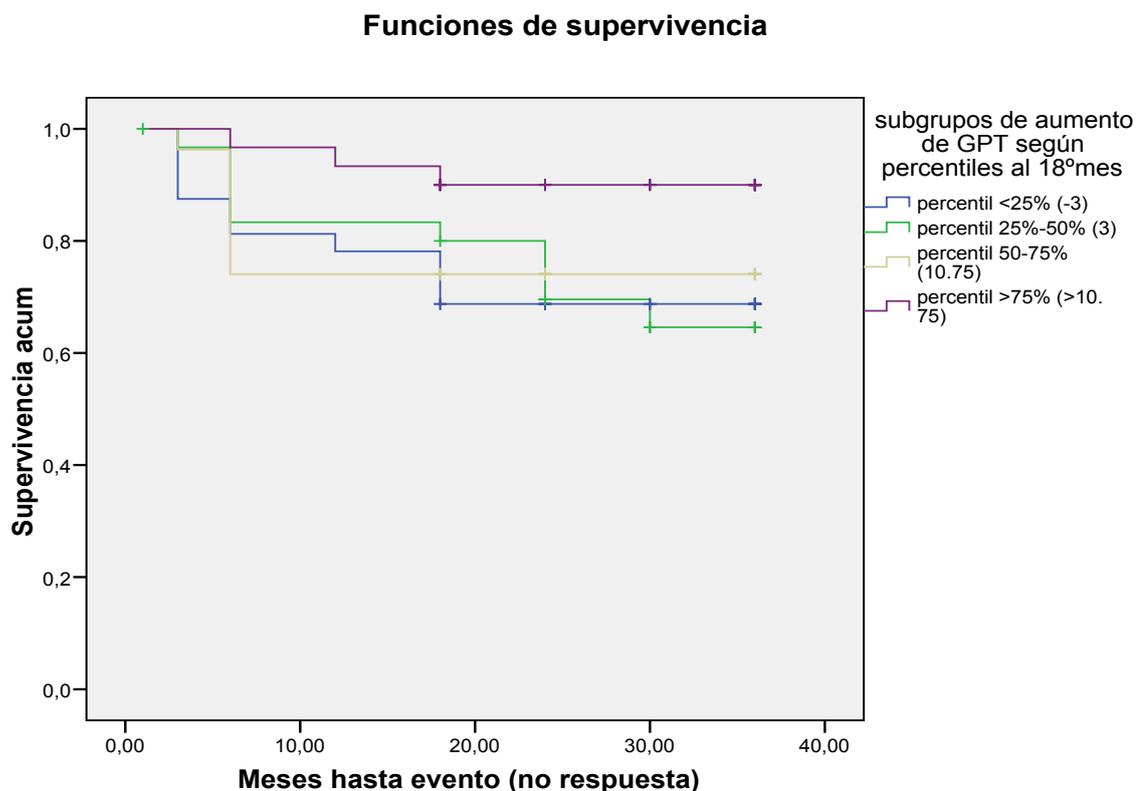


Fig 54. Curva de Supervivencia: Respuesta según subgrupos de aumento de GPT a los 18 meses del tratamiento. $P < 0,05$.

En la tabla 67 podemos observar los porcentajes de pacientes respondedores correspondientes a cada subgrupo (cuartiles) en las diferentes revisiones:

%de respondedores al:	1ºm	3ºm	6ºm	12ºm	18ºm	24ºm	30ºm	36ºm
Δ GPT								
1º cuartil ($-\infty$, +2)	68,4	63,4	68,3	67,6	68,8	63	57,9	55,6
2º cuartil (+2, +5)	76,7	75	81,5	74,3	67,7	76,9	50	71,4
3º cuartil (+5, +15)	66,7	74,3	70,6	73,5	74,1	74,1	90	70,6
4º cuartil (+15, $+\infty$)	77,4	77,1	72,7	76,5	90	76	73,3	81,3

Tabla 67. Porcentaje de respondedores según el incremento de GPT tras el tratamiento.

No se encontraron diferencias en la respuesta de los subgrupos de las formas RR y SP por separado. También se analizaron hombres y mujeres por separado sin encontrar diferencias significativas

DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

Los Interferones son una familia de citocinas que poseen múltiples propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Se utilizan desde 1993 en el tratamiento de la EM (189). Uno de sus efectos secundarios es la modificación del metabolismo lipídico independientemente del tipo de Interferón utilizado (201). En la mayoría de los trabajos se observa una elevación de triglicéridos y una ausencia de modificación o leve descenso del colesterol en los primeros meses del tratamiento (260, 262, 263). Este tipo de efecto, pese a su frecuencia, ha sido poco estudiado tanto en la EM como en el tratamiento de la hepatitis. En ésta última patología existen más publicaciones (260, 262, 263), incluso alguna de ellas intenta relacionar el éxito del tratamiento con Interferón con los niveles de lípidos en plasma (284).

En los ensayos clínicos el Interferón beta administrado en la EM disminuye la media de brotes en aproximadamente un 30% comparado con placebo (210, 214, 215). Sin embargo todos los pacientes no responden al tratamiento. Qué características clínicas y analíticas tienen estos pacientes que puedan predecir esta respuesta es un tema poco estudiado.

Aunando las dos ideas anteriores sería posible que algunas características clínicas y analíticas de los pacientes como las modificaciones en los lípidos, así como las que se producen en las transaminasas o el ácido úrico pudieran ser factores predictores precoces de la respuesta al tratamiento con Interferón en la EM.

2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

2.1. Edad

La media de edad de nuestros pacientes fue de $29,12 \pm 8,71$ años, similar a la de la revisión de Confavreux y cols. en la cual la edad de debut se sitúa en torno a los 30 años (3).

Las formas secundariamente-progresivas iniciaron con una edad significativamente mayor el tratamiento que las formas remitentes-recurrentes. Esta diferencia en parte es consecuencia de la aprobación más tardía del Interferón para las formas SP en 1998 (213), frente a las formas remitentes recurrentes para las que se aprobó en 1993.

Al igual que en el estudio de Tremlett y cols (250) los pacientes que mejor respondieron al tratamiento fueron más jóvenes al inicio del tratamiento que los que no respondieron al mismo, $35,03 \pm 9,04$ frente a $40,78 \pm 10,26$ años. Sin embargo los resultados de Waubant y cols.(296) quienes analizaron los pacientes de la Base de datos Europea de Lyon de

Esclerosis Múltiple (EDMUS), fueron opuestos encontrando que el grupo de respondedores tenía una edad significativamente mayor que el grupo de no respondedores. Este estudio (296) tiene unos criterios de respuesta diferentes a los nuestros: consideran respuesta a tratamiento el tener una menor tasa de brotes que durante los dos años previos al tratamiento, tanto en las formas RR como en las SP con brotes.

Si analizamos en nuestra muestra por separado las formas clínicas RR observamos que no hay diferencias frente a la muestra global. La media de edad en las formas RR que respondieron al tratamiento fue de $34,54 \pm 8,82$ años frente a $39,13 \pm 9,39$ en los no respondedores ($p=0,16$). Y en las formas SP la media de los respondedores fue de $42,13 \pm 9,95$ años y la de no respondedores de $44,75 \pm 11,60$ años ($p>0,05$).

2.2. Sexo

En nuestro trabajo la mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres (72,7%) fue similar a la de la mayoría de estudios, entre ellos el de Noseworthy y cols. (2) en los que la relación mujeres:hombres es 2:1.

No encontramos diferencias en cuanto al sexo entre el grupo de respondedores y el de no respondedores, tampoco en el grupo de Waubant y cols. (296) se encontraron diferencias significativas en este aspecto.

2.3. Antecedentes Familiares

En nuestra muestra 6 pacientes (4%) tenían antecedentes familiares de Esclerosis múltiple. El riesgo de padecer EM un familiar de primer grado en la literatura es menor del 5% (32). Según el grupo de Phadke y cols. el tener antecedentes familiares se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad (158). De los 6 pacientes que tenían antecedentes familiares en nuestra muestra, el 50% no respondieron al tratamiento, porcentaje mayor que la media, aunque al ser pocos casos no alcanzaron significación estadística.

Los tres pacientes que presentaron fracaso terapéutico se correspondían con formas SP en contraposición con los respondedores que eran formas RR.

Aunque son pocos casos, en nuestra muestra asociamos la no respuesta al tratamiento en los pacientes que tenían antecedentes familiares de EM con formas SP, no con las formas RR.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

3.1 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA EM HASTA EL TRATAMIENTO.

El tiempo medio de evolución desde el debut de la enfermedad hasta el tratamiento fue de $89,54 \pm 89,47$ meses es decir unos 7,5 años. Los tratamientos más precoces se iniciaron al año del debut y el más tardío, una forma SP, a los 36 años del inicio de la sintomatología. Dos factores que influyen en esta gran variabilidad son:

- El año de debut de la enfermedad: 88 de los 150 pacientes tuvieron su primer brote antes de 1995 que es cuando se inicia el tratamiento con Interferón en nuestra población, por lo que el tiempo de evolución de la enfermedad podía ser muy largo: El más antiguo de los pacientes de la muestra había debutado en 1963.
- Otro factor que puede aumentar la media del tiempo de evolución de la enfermedad, del debut al tratamiento con interferón, es el inicio del tratamiento con Interferón de las formas SP para el que fue aprobado 3 años más tarde que para las RR.

Cuando analizamos el tiempo de evolución de nuestros pacientes según el año de inicio del tratamiento (del 1995 al 2003) vemos que en global no hay diferencias significativas. Aunque se observa una tendencia a ser menor cada año dada la consolidación de la terapia y sobre todo el último año (2003) en que ya estaba muy refrendado el tratamiento precoz de la EM.

En la tabla 68 podemos apreciar las diferencias en los tiempos medios de evolución de la enfermedad hasta el tratamiento entre los pacientes RR y los pacientes SP:

	N	Tiempo de evolución hasta el tratamiento (meses) $p < 0,05$	Mínimo	Máximo
Formas clínicas				
RR	131	$76,62 \pm 74,11$	7,00	393
SP	19	$178,57 \pm 130,44$	26	435
total	150	$89,54 \pm 89,47$	7,00	435

Tabla 68. Tiempo de evolución hasta el tratamiento global y por formas clínicas.

Se pueden observar diferencias significativas entre las formas RR y SP, siendo mayor el tiempo de evolución de las formas SP.

Al contrario que en el estudio de Waubant y cols. (296) los pacientes respondedores al tratamiento de la muestra global tuvieron un menor tiempo de evolución de la enfermedad. Si desglosamos entre formas RR y SP, el menor tiempo de evolución de los respondedores del grupo RR no alcanza significación estadística en nuestra muestra. En el trabajo de Waubant y col. se observa que los pacientes respondedores a tratamiento con forma RR tienen un mayor tiempo de evolución de la enfermedad que los no respondedores, dato opuesto a nuestros resultados.

En lo que respecta al tiempo de evolución desde el debut de la EM hasta el tratamiento en las formas SP los pacientes respondedores en nuestro estudio presentaron similar tiempo de evolución que los no respondedores. En el estudio de Waubant y cols. (296) los pacientes respondedores de la forma SP tuvieron mayor tiempo de evolución que los no respondedores.

3.2. TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA MUESTRA.

3.2.1 Evolutivo

La media de seguimiento de nuestros pacientes fue la media del tiempo en que llevaron interferón hasta completar un máximo de 36 meses. (Este tiempo se incrementa en alguna determinación por no ser la revisión exactamente en el mes 36). En nuestra muestra fue de $27,62 \pm 9,90$ meses, sin que hubiera diferencias entre hombres y mujeres, tampoco hubo diferencias significativas entre las formas clínicas SP o RR.

Este período de seguimiento no tiene relación con la mejor o peor respuesta al tratamiento ya que no se seguían los criterios que utilizamos en este estudio para la retirada del fármaco. Dado que no existían alternativas mejores de tratamiento hubo pacientes que se analizan en este estudio, no respondedores según los criterios actuales de Río y cols (295), que continuaron con el tratamiento.

3.2.2. Hasta el evento

Sin embargo existe otro período de seguimiento que abarca desde el inicio del tratamiento hasta el fracaso terapéutico, en los casos en que se produce el evento (incremento establecido de EDSS), o hasta fin de seguimiento por otras causas en los pacientes con buena respuesta al tratamiento.

La media de meses de tratamiento hasta que se produce el evento en los pacientes RR (no respondedores) es de $10,24 \pm 7,95$ meses y en los pacientes SP (no respondedores) de $6,75 \pm 5,44$ meses.

La mayoría de los pacientes que van a ser no respondedores vemos que cumplen criterios de no respuesta el primer año del tratamiento, de lo cual podemos deducir que cuanto más tiempo de tratamiento lleven sin presentar el evento (fracaso terapéutico) más probabilidades hay de que sean respondedores.

En conclusión los pacientes no respondedores lo son durante el primer año de tratamiento.

3.3. CAUSAS DE FIN DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Vemos en los resultados que un 49,3% de los pacientes completaron el período de seguimiento y en un 34,7% se interrumpió por corte del estudio. Como hemos referido antes este periodo no significa que no presentaran un evento o que respondieran bien al tratamiento, sino que en ese tiempo ininterrumpidamente fueron tratados con Interferón.

En un 8,7% de pacientes se modificó el tipo de Interferón desechándose el resto de seguimiento para evitar interferencias o modificaciones de la segunda terapia con respecto a la primera en las cifras analíticas, todos estos pacientes eran formas RR dado que las SP no disponían de terapia alternativa.

En un 6% de interrupción del tratamiento la causa es desconocida: por no proseguir el estudio, abandonos voluntarios del tratamiento y, en definitiva, no disponer de la información precisa para continuar el estudio. Finalmente un 1,3% de pacientes interrumpieron el tratamiento por gestación, las dos se trataban de formas RR.

La tasa de brotes de las diferentes revisiones durante el tratamiento con interferón en las pacientes que posteriormente dejaron el tratamiento para quedar embarazadas no fue menor que en el resto de pacientes sino que peor que la media (0,16 brotes/mes). Sin embargo el deseo de un embarazo era superior al riesgo de suprimir la medicación. (Son sólo dos casos por lo que un mínimo aumento en el número de brotes sube mucho la media).

4. TRATAMIENTO CON INTERFERON.

4.1. INTRODUCCIÓN

Como hemos comentado en material y métodos, la recogida de datos sobre nuestros pacientes se efectuó desde 1995 hasta marzo del 2004.

Al inicio de este período sólo estaba aprobado el tratamiento con Interferón beta 1b sc en las formas RR. No es hasta 1998 en que se aprueba este tratamiento para las formas SP (213), y en nuestra muestra se inician estos tratamientos en 1999. Por lo tanto todos nuestros pacientes en tratamiento con Interferón entre 1995 y 1999 son formas RR.

En Diciembre de 1997 se inicia el primer tratamiento en nuestra muestra con Interferón beta 1a im (Avonex), aprobado para las formas RR de EM gracias al trabajo de Jacobs y cols publicado en 1996 (214). En Noviembre de 1998 se inicia el primero con Interferón beta 1a sc (Rebif) siguiendo las pautas dictadas por el estudio PRIMIS que se publica en 1998 (215) por lo tanto hasta la introducción de Avonex y Rebif todos los pacientes (N=44) recibían tratamiento con Betaseron/Betaferon.

4.2. TIPO DE INTERFERÓN

El tipo de Interferón fue elegido en base a la experiencia clínica, los datos de laboratorio y el consenso con el paciente. Se explicaron al paciente las características del producto, su vía de administración (sc o iv) y su pauta semanal y el paciente decidió el que más se acomodaba a sus preferencias.

4.2.1. Interferón beta 1b (Betaseron/Betaferon)

Es el Interferón más utilizado en nuestra muestra. En primer lugar es el único disponible desde 1995 hasta final de 1997. En segundo lugar fue el primero aprobado para el tratamiento de las formas SP con brotes y, en tercer lugar, es el que más experiencia de uso tiene.

En total un 65,3% de los pacientes de nuestra muestra se trató con Interferón beta1b (Betaseron/Betaferon), con 8 millones de UI subcutáneas cada 48 h. De estos un 9,1% cambiaron de terapia a otro interferón, no habiendo diferencias significativas con respecto a las modificaciones de terapia de los otros interferones en los que se modificó la terapia en un 12,5% en los tratamientos que iniciaron Rebif 44, en un 6,7% de Rebif 22 y en un 7,1% de Avonex.

4.2.2. Interferón beta 1a im (Avonex)

Un 18,7% de pacientes de nuestra muestra fue tratado con Interferón beta 1a (Avonex), La pauta de Avonex fue de 6 millones de UI/semana por vía intramuscular. De estos un 7,1% cambiaron a otro Interferón durante el estudio.

4.2.3. Interferón beta 1a sc (Rebif 22 y Rebif 44)

Un 5,3% se trató con Interferón beta 1a sc, con 44 microgramos tres veces por semana (Rebif 44) y un 10,7% con 22 microgramos sc tres veces por semana (Rebif 22). Curiosamente de los pacientes que se trataron con Rebif ninguno se perdió a lo largo del seguimiento. Cambiaron de terapia un 6,7% de los pacientes con Rebif 22 y un 12,5% de los pacientes con Rebif 44.

4.2.4. Diferente respuesta a los interferones.

Los pacientes tratados con Interferón beta 1b tuvieron una respuesta peor que los tratados con otro tipo de Interferón. Esta diferencia se debe a que todas las formas SP se tratan con Interferón beta 1b. Si analizamos el grupo de formas RR por separado vemos que desaparecen las diferencias estadísticas entre Interferones.

5. MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EM CON INTERFERÓN

5.1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

No existe un consenso acerca de la definición de respuesta al tratamiento con Interferón beta en la EM. En las hepatitis víricas la respuesta terapéutica se mide por la carga viral. No existe un marcador como tal en la Esclerosis Múltiple. La respuesta clínica al interferón puede ser considerada en tres niveles diferentes: la disminución de la tasa de brotes mensual, la ausencia de progresión de la discapacidad y la ausencia de conversión de forma RR en forma SP. En nuestro estudio hemos considerado criterio principal de no respuesta la progresión de la discapacidad según los criterios de Río y cols (295), así, se considera no respondedor al tratamiento:

- El incremento de 1,5 puntos en la EDSS cuando el EDSS basal es 0
- El incremento de 1 punto en la EDSS cuando el EDSS es de 1-5
- El incremento de 0,5 puntos en la EDSS cuando el EDSS es igual o mayor de 5,5
- Todos estos incrementos mantenidos durante 6 meses.

Un 27,3% de los pacientes de forma global fueron no respondedores al tratamiento siguiendo estos criterios, esta media es similar a otros estudios (210, 214) incluido el de Waubant y cols. (296) que en cierta forma tiene un enfoque similar a nuestro trabajo, Una de las diferencias con este estudio son los criterios de respuesta al tratamiento ya que utilizan la reducción del número de brotes con respecto al número de brotes sufridos los dos años

previos al tratamiento. Sin embargo el porcentaje de pacientes respondedores es similar a nuestro estudio. Según estos criterios encuentran en las formas RR un 69% de respondedores a tratamiento en su estudio, si además incluyen la no modificación de EDSS y la no progresión a forma SP el porcentaje de respondedores disminuye a un 58%.

En nuestra muestra las formas de EMRR responden significativamente mejor que las formas de EMSP. Un 77,9% de los pacientes con EMRR fueron respondedores al tratamiento frente a un 36,8% de los pacientes con EMSP. En el estudio de Waubant y cols. (296) el porcentaje de respondedores en las formas EMSP fue similar al de las formas EMRR, estas diferencias entre los dos estudios quizá se deban al menor número de casos de nuestra muestra y a la inclusión de los primeros pacientes con EMSP tratados con interferón, aunque no padecieran brotes, antes de que se conociera que eran los que padecían brotes los que respondían a tratamiento.

5.2. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE BROTES.

En nuestra muestra se ha comprobado una reducción en el número de brotes/mes después de la instauración del tratamiento con Interferón en las formas RR con respecto a los brotes/mes previos al mismo. No hemos considerado las formas SP al analizar el número de brotes ya que tienen menor número de brotes y varias no poseen ninguno. No influye a la hora de nuestro criterio de respuesta ya que se basa en la escala EDSS según los criterios de Río y cols. (295) y no en el número de brotes.

El índice de brotes/mes previo al tratamiento fue de $0,11 \pm 0,05$ y posteriormente osciló en cada revisión entre $0,04$ y $0,06 \pm 0,11$ brotes/mes ($N=131$). Se observó una reducción de un 50% en el número de brotes tras el inicio del tratamiento. En ensayos clínicos con Interferón se ha demostrado una disminución en el número de brotes de un 30% (188), un 34% con Interferón beta 1b (210) o un 32% con Interferón beta 1a sc 44 (215) a los 2 años de tratamiento. En nuestro estudio comparamos la reducción de brotes con respecto a los brotes padecidos antes de iniciar el tratamiento, quizá por esto nuestros resultados son mejores que los obtenidos por estudios realizados con grupo placebo (210, 214, 215).

Los pacientes que fueron seguidos durante 2 años ($N=110$) tuvieron una media de brotes en los dos años previos al tratamiento de $2,54 \pm 1,20$ brotes, durante los dos años siguientes al inicio del tratamiento la media fue de $1,16 \pm 1,28$ brotes con una disminución media de $1,45 \pm 1,48$ brotes en dos años. En un estudio randomizado y controlado llevado a cabo con Interferón beta 1b por la universidad de Columbia (210) se observó una disminución de la tasa anual de brotes de 1,27 (grupo placebo) a 0,84 brotes (grupo de tratamiento) resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio. En el estudio PRISMS realizado con interferón beta 1a sc se observó una disminución en la tasa bianual de brotes de 2,56 en el grupo

placebo a 1,82 brotes en el grupo de 22 microgramos y de 1,73 brotes en el de 44 microgramos (215) resultados algo peores que los hallados en nuestra muestra. En nuestro trabajo se recogió el número de brotes en los dos años previos en conjunto por lo que sólo podemos comparar con tasas mensuales o con los dos años posteriores al tratamiento factor limitante de nuestro estudio, otro factor limitante es no disponer de grupo placebo.

En el estudio de Waubant y cols. (296) sí se compara la media anual de brotes tras el tratamiento con respecto a la media de brotes en el año antes del tratamiento. En este trabajo se observa una disminución de esta media de 1,7 brotes/año previa al tratamiento a 0,9 brotes/año después del tratamiento en la muestra global. La reducción es mayor que en nuestro estudio ya que parten de un número mayor de brotes/año, sin embargo la tasa de brotes anual tras el tratamiento es similar a la de nuestro estudio.

Una de las posibles causas de constatar un menor número de brotes es el tiempo de evolución de los pacientes: Todos los pacientes de nuestra muestra debutaron como formas RR (excepto uno como PR). Cuando iniciaron el tratamiento años después un 12,6% se habían convertido en formas SP. Según diferentes autores serían diferentes fases de la misma enfermedad siendo la SP una forma más evolucionada de la EM. Asumiendo esto es previsible que con el paso del tiempo un número mayor de pacientes de nuestra muestra se convirtieran en formas SP con menor número o ningún brote pero si con empeoramiento de su clase funcional. Según este concepto podemos objetivar una disminución en el número de brotes global sin que exista una respuesta real al tratamiento. Debido a esto consideramos que el número de brotes no es un buen índice para medir la respuesta al tratamiento en la EM.

Después de la recogida de datos hicimos una aproximación en base a los mismos para ver al final del tratamiento cuantos pacientes permanecían en forma clínica RR y cuantos se podía considerar que habían evolucionado a SP. Se consideró que habían pasado a forma SP cuando su EDSS empeoraba 1 punto mantenido en el tiempo sin objetivarse brotes. Siguiendo estas directrices llegamos a la conclusión de que 35 de los pacientes (23,3%) habrían finalizado el estudio como formas SP de la EM, casi el doble de los que lo empezaron.

5.3. DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE EDSS.

Después de la introducción del tratamiento con Interferón podemos observar como el EDSS permanece estable aumentando ligeramente de $2,53 \pm 1,65$ a $2,70 \pm 2,16$ en la muestra global. El criterio seguido para identificar los pacientes con fracaso terapéutico y los pacientes

respondedores incluye el aumento de puntuación en la escala de discapacidad de Kurtzke (173) siguiendo los criterios de Rio y cols (295). Por lo tanto al analizar ambos grupos podemos ver como en los pacientes respondedores el EDSS permanece estable e incluso disminuye y en los no respondedores va aumentando progresivamente hasta incrementarse una media de 2,49 puntos a los 36 meses en dicha escala.

Si analizamos los grupos RR y SP por separado podemos apreciar que las formas RR tienen un EDSS basal similar en los dos grupos (respondedores y no respondedores) y con el tratamiento progresivamente van divergiendo disminuyendo el EDSS del grupo de respondedores y aumentando el EDSS en el grupo de no respondedores, es a partir del 6º mes cuando estas diferencias se hacen estadísticamente significativas.

Las formas SP tienen EDSS mayores que la muestra global ya en el nivel basal y aunque tienen un comportamiento similar a las RR las diferencias entre el grupo de respondedores y no respondedores no es tan marcada.

Este comportamiento del EDSS entre respondedores y no respondedores, lógico, ya que los criterios de respuesta se basan en el aumento de discapacidad medido por la EDSS, se pueden observar también en estudios similares de la literatura como en el del grupo de estudio del interferón en la EM (210), el de Jacobs y cols. (214) o en el de Waubant y cols. (296).

Como ya hemos comentado anteriormente el tiempo de evolución de las formas SP es mayor hasta el inicio del tratamiento, esta podría ser una causa de partir de EDSS basales mayores. Este aumento de EDSS de las formas SP puede ser debido tanto a brotes que cursen con secuelas como a una progresión sin brotes por lo que junto a la peor respuesta al tratamiento que las formas RR es lógico que sus EDSS se incrementen más en que en las formas RR (Tabla 43). El nº de casos va disminuyendo con el tiempo por lo que al final, sobre todo en las formas SP puede diferir considerablemente al hacer las medias.

	N		RR		N		SP	
	R/nR	Respondedores	No Respondedores		R/nR	Respondedores	No Respondedores	
EDSS 0	101/29	2,18±1,43	2,29±1,49		7/12	4,50±1,68	4,95±0,96	
EDSS 1	101/29	1,98±1,51	2,18±1,62		7/12	4,50±1,68	5,00±0,92	
EDSS3	101/29	1,97±1,45	2,39±1,65		7/12	4,64±1,46	5,12±0,95	
EDSS6	101/28	1,96±1,47*	2,64±1,54*		7/12	4,71±1,43	5,29±1,05	
EDSS12	95/26	1,94±1,47*	3,17±1,38*		7/12	4,50±1,68*	5,87±0,43*	
EDSS18	87/24	1,79±1,40*	3,04±1,45*		6/10	4,41±2,13*	5,90±0,45*	
EDSS24	74/23	1,68±1,44*	3,28±1,52*		6/9	5,08±1,65	6,05±0,63	
EDSS30	55/18	1,72±1,50*	3,47±1,37*		4/8	4,62±2,05*	6,31±0,45*	
EDSS36	48/18	1,65±1,49*	3,72±1,73*		3/6	5,83±1,60	6,41±0,49	

*p<0,05

Tabla 43. Medias de EDSS en respondedores y no respondedores por forma clínica.

6. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS COMO PREDICTORES DE RESPUESTA.

6.1. TRIGLICÉRIDOS.

6.1.1. Modificación de los triglicéridos secundaria al Interferón

El aumento de los triglicéridos provocado por el tratamiento con Interferón es bien conocido desde la década de los 80 (257, 208). Casi todos los estudios coinciden en que los triglicéridos aumentan precozmente y a partir del tercer mes disminuyen espontáneamente (263). En nuestro estudio se constata este comportamiento con un aumento medio al primer mes de $17,26 \pm 56,25$ mg/dl y al tercer mes de $13,71 \pm 47,45$ para ir disminuyendo posteriormente. Este incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, no se ha acompañado de sintomatología reseñable.

Al analizar el comportamiento de los triglicéridos en las formas RR vemos que es superponible a la muestra global. Sin embargo en las formas SP los triglicéridos después de un aumento inicial similar a las formas RR se mantienen e incluso vuelven a aumentar al final de los tres años de seguimiento.

6.1.2. Niveles plasmáticos de triglicéridos en respondedores y no respondedores

Como el mecanismo por el que se producen las modificaciones en el metabolismo lipídico no está bien aclarado, al igual que el mecanismo de producción de los efectos terapéuticos de los interferones, se ha especulado una relación entre ambos tipos de efectos. Uno de los trabajos en esta línea es el de Giubilei y cols. (293) que relaciona un incremento de colesterol por cada nueva lesión sugestiva de enfermedad desmielinizante en la RMN en pacientes que han presentado un primer episodio de enfermedad desmielinizante. Existen pocos trabajos (294) en la literatura a este respecto que no han llegado a correlacionar las modificaciones lipídicas con la respuesta al tratamiento (260, 262).

Los valores de triglicéridos en el grupo de respondedores al tratamiento son menores que los de los no respondedores tanto los basales como los de las sucesivas revisiones. Esta diferencia podría ser debida a varios factores. Los pacientes respondedores tienen menores EDSS, presentan menor inmovilidad, son más jóvenes y consumen menor número de fármacos por lo que quizá estas podrían ser razones para tener un menor nivel de triglicéridos en sangre.

Los triglicéridos de los pacientes con forma clínica SP tienen un comportamiento irregular aunque presentan una tendencia a ser mayores en los pacientes no respondedores pero sin alcanzar la significación estadística.

6.1.3. Correlación entre la variación de triglicéridos secundaria al interferón y la respuesta al tratamiento.

Enlazando con el punto anterior también es posible que exista una relación inversa entre estas dos variables: a menor incremento de los triglicéridos mejor respuesta a tratamiento.

Para responder a esta pregunta analizamos si las modificaciones que se producen en los triglicéridos por el tratamiento con Interferón se correlacionan con mejor o peor respuesta al tratamiento.

El primer mes de tratamiento se producen los cambios más significativos, es en este período en donde encontramos que los pacientes en que no se modifican los triglicéridos presentan una mejor respuesta al tratamiento. No hemos encontrado en la literatura otros trabajos que obtengan estos resultados. Convendría realizar otros estudios controlados para corroborar este hallazgo.

6.2 COLESTEROL

6.2.1. Modificación del colesterol secundaria al Interferón.

El colesterol en nuestra muestra siguió las pautas que se habían observado en estudios anteriores) como en el de Morra y cols (259), y el de Andrade y cols. (260) quienes describen un leve descenso del colesterol tras el inicio del tratamiento con Interferón.

Al mes del inicio del tratamiento con Interferón el colesterol total disminuyó en un 10%, $19,77 \pm 32,70$ mg/dl de media, para después volver a recuperarse aunque sin alcanzar los valores basales.

6.2.2. Niveles plasmáticos de Colesterol en respondedores y no respondedores.

Al igual que los triglicéridos los valores de colesterol fueron significativamente menores en los pacientes respondedores a tratamiento tanto basales como en las sucesivas revisiones hasta el año. Las posibles causas que apuntamos para que se observen estas diferencias son las mismas a que hemos hecho referencia con los triglicéridos: menor edad, menor incapacidad, menores EDSS y menor número de tratamientos en los pacientes respondedores.

En el trabajo de Backus y cols. (278) se relacionan colesteroles bajos con peor respuesta a tratamiento en Hepatitis C. Minuk y cols. (285) sugirieron que el colesterol sérico total y el LDL era predictores de respuesta de los pacientes con hepatitis C crónica al tratamiento con Interferón al encontrar unas cifras de colesterol previas al tratamiento más elevadas en los pacientes respondedores. Al contrario que en estos estudios en nuestro trabajo valores

bajos de colesterol en pacientes con EM se relacionan significativamente con mejor respuesta al tratamiento con Interferón en el primer año de tratamiento. Estos resultados no se contraponen a la idea aportada por el estudio de Giubilei y cols. (293) en que se observa un incremento de colesterol por cada lesión activa realizada con Gadolinio tras un primer episodio de enfermedad desmielinizante, que implicaría colesterolos más elevados en pacientes con mayor actividad de la enfermedad que no han recibido tratamiento.

Al igual que con los triglicéridos el comportamiento del colesterol en las formas RR es similar al de la muestra global y el de las formas clínicas SP no presenta diferencias significativas entre respondedores y no respondedores.

6.2.3. Correlación entre la variación de colesterol secundaria al interferón y la respuesta al tratamiento.

Cuando se analiza si las modificaciones de colesterol inducidas por el tratamiento con Interferón (divididas en cuartiles) se relacionan con la mejor o peor respuesta al tratamiento no encontramos diferencias significativas al igual que en el estudio de Ara y cols. (294).

Tampoco encontramos diferencias significativas al analizar por separado las formas RR y SP.

6.3. ACIDO ÚRICO

Los últimos años se ha dirigido la mirada hacia el ácido úrico como quelante de radicales libres y a su posible papel en la EM (269), relacionándose niveles bajos de este parámetro con la EM.

En nuestro estudio se ha observado un pequeño pero significativo descenso de los niveles de Acido úrico al mes del inicio del tratamiento con Interferón, que posteriormente se recuperan. Este mismo comportamiento se observa en los subgrupos de EMRR y en el de EMSP. El grupo de varones presenta también este comportamiento mientras que en el grupo de mujeres no se observan diferencias significativas tras el inicio del tratamiento con Interferón en los niveles de ácido úrico.

No se han observado diferencias significativas entre los niveles de ácido úrico de pacientes respondedores y no respondedores a tratamiento. Sin embargo si que se ha observado una tendencia, tanto en la muestra global como en el grupo de varones, de que los que mayor Acido úrico tienen responden mejor al tratamiento, aunque no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas en la muestra completa si lo hacen a los 12 y 36 meses en el grupo de varones.

Se ha observado a través de las curvas de supervivencia que los pacientes que al mes y tres meses presentan menores variaciones de ácido úrico tanto por aumento como por disminución, son los que mejor respuesta tienen al tratamiento. Alcanzando la significación estadística en el grupo de mujeres. El grupo de Spitsin y cols. (270) no encontraron relación significativa entre los niveles de ácido úrico y la actividad de la EM. El grupo de pacientes con EMRR también responden mejor si presentan nulas o mínimas variaciones de ácido úrico al mes y tres meses ($p < 0,05$). El grupo de pacientes con EMSP no presenta diferencias significativas con respecto a la respuesta al tratamiento según la variación del ácido úrico.

6.4. GOT y GPT.

La GOT/AST y la GPT/ALT aumentan tras el tratamiento con interferón hasta el 6º mes, sin embargo no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos de respondedores y no respondedores. Tampoco existen diferencias entre el aumento de las mismas y la respuesta al tratamiento con Interferón. Sin embargo, sí hemos visto una tendencia con respecto a la GPT y es que tienen una menor respuesta los subgrupos de pacientes en que menos se elevan o descienden tras el inicio del tratamiento y una mejor respuesta en aquellos que se eleva, sin ser estadísticamente significativo. No hemos encontrado en la bibliografía estudios que relacionen estos aumentos con algún tipo de respuesta. Si que existen estudios acerca del Interferón y las transaminasas en el tratamiento de la hepatitis C. No obstante y dado que en las hepatitis un marcador de actividad es la elevación de las transaminasas estos estudios no son comparables.

CONCLUSIONES

A) Respecto a las características de la EM y su respuesta al tratamiento con IFN-beta.

1. Dos tercios de los pacientes con EM respondieron a tratamiento con Interferón-beta. El número de brotes/mes disminuyó en un 50%.
2. El fracaso terapéutico al tratamiento con interferón-beta suele darse dentro del primer año de tratamiento.
3. La respuesta favorable al tratamiento con IFN beta fue más frecuente, de manera significativa, en los pacientes más jóvenes y en aquellos con menor tiempo de evolución de la enfermedad.
4. Las formas clínicas RR respondieron favorablemente al tratamiento con IFN en el 77% de los casos, sin encontrarse diferencias en función del tipo de IFN-beta empleado, frente a un 36% de respuesta de las formas SP.
5. Durante los tres años de seguimiento un 12% de los pacientes con EMRR evolucionaron a EMSP.

B) Respecto a los parámetros biológicos y a su posible papel como predictores precoces de respuesta al tratamiento con IFN-beta en EM.

6. El tratamiento con IFN-beta aumentó transitoriamente los niveles plasmáticos de triglicéridos, GOT y GPT y disminuyó los de colesterol y ácido úrico. Estos cambios tuvieron lugar durante los 3 primeros meses de tratamiento en el caso de triglicéridos, colesterol y ácido úrico, siendo su pico máximo al primer mes; y durante los 6 primeros meses de tratamiento en el caso de GOT y GPT.
7. Los pacientes con EM respondedores al tratamiento con IFN-beta presentaron niveles inferiores de triglicéridos y colesterol, tanto basales como durante todo el seguimiento, respecto a los no respondedores.
8. Los pacientes que apenas sufrieron modificaciones en los niveles de los triglicéridos al mes del inicio del tratamiento respondieron mejor al mismo.
9. Las variaciones de colesterol, GOT y GPT inducidas por el tratamiento con IFN-beta no se relacionaron con la respuesta al tratamiento.
10. Los pacientes respondedores al tratamiento con IFN-beta tuvieron niveles basales significativamente superiores de Acido Úrico, y aquellos en los que no se modificaron tras la introducción del tratamiento con IFN-beta presentaron una mejor respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hauser S, Goodkin D. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. Harrison. Principios de medicina interna. 16 Th ed. McGraw-Hill- Interamericana. 2005: 2709-21.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
3. Confavreux C, Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 30; 56: 1313-20.
4. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008; 71; 129-135.
5. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 1-8.
6. Warren L, Svenson LW, Warren KG, Metz LM, Pattern SB, Schopflocher DP. Incidence of Multiple sclerosis among first nations people in Alberta, Canada. *Neuroepidemiology* 2006; 8; 28: 21-27.
7. Toro J, Sarmiento OL, Diaz del Castillo A, Santizabal CL, Ramirez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of Multiple sclerosis in Bogota, Colombia. *Neuroepidemiology* 2006; 8; 28: 33-38.
8. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geografic clues to cause. *J Neurovirol* 2000; 6 suppl 2: S134-40.
9. Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, Giglia G, D'Amelio M, Grimaldi R, et al. High Prevalence and fast Rising Incidence of Multiple sclerosis in Caltarissetta, Sicily, Southern Italy. *Neuroepidemiology* 2006; 8; 28: 28-32.
10. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of Multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700-22.
11. Aladro y, Alemany MJ, Perez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis en Las Palmas. Canary Islands. Spain. *Neuroepidemiology* 2005; 24(1-2): 70-5.
12. Hernández MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002; 249: 1378-81.
13. García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Rev Neurol* 2002; 16-30; 34: 732-7.
14. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearia Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 129-33.

15. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of Multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999; 246: 170-4.
16. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 238-42.
17. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of Multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease?. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 258-64.
18. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 577-81.
19. Fernandez O, Luque G, San Roman C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology* 1999; 45: 202.
20. Gronning M, Riise T, Kvale G, Nyland H, Larsen JP, Aarli JA. Incidence of multiple sclerosis in Hordaland, western Norway: a fluctuating pattern. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 53-61.
21. Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J, Andersen O. Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gotheburg region of Sweden. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 161-168.
22. Bulman D, Ebers GC. The geography of MS reflects genetic susceptibility. *J Trop Geogr Neurol* 1992; 2: 66-72.
23. Dean G. Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South African born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 1967; 2: 724-730.
24. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1.084 cases. *Neurology* 1975; 25: 845-851.
25. Yu Y, Woo E, Hawkins BR, Ho HC, Huang CY. Multiple sclerosis among Chinese in Hong Kong. *Brain* 1989; 112: 1445-1467.
26. Kurtzke JF, Park CS, Oh S. Multiple sclerosis in Korea. Clinical features and prevalence. *J Neurol Sci* 1968; 6: 463-481.
27. Ebers GC, Sadovnick AD. The geographic distribution of multiple sclerosis: A review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 1-5.
28. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis?. An essay in medical history. *Acta Neurol Scand* 1995; 161: 43-46.
29. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-5.

30. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Bronnum-Hansen H, Kyvik KO. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler*. 2005; 11: 497-9.
31. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol*. 2006; 59: 27-34.
32. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29: 533-41.
33. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1-15.
34. Compston A. The genetics of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6: S5-S9.
35. Pender MP, Greer JM. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007; 7: 285-92.
36. Pina MA, Ara JR, Lasiera P, Modrego PJ, Larrad L. Study of HLA as a predisposing factor and its possible influence on the outcome of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, northern Spain. *Neuroepidemiology*. 1999;18:203-9
37. Fernández O. Base racional para los nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1257-1264
38. The Games collaborative Group, Ban M, Booth D, Heard R, Stewart G, Goris A, Vanderbroeck K, et al. Linkage disequilibrium screening for multiple sclerosis implicates JAG1 and POU2AF1 as susceptibility genes in Europeans. *J Neuroimmunol*. 2006; 179: 108-16.
39. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet neurol*. 2008; 7: 268-77.
40. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17-29.
41. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. In Vinken Pj, Bruyen GW, Klawans HL, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 3. Amsterdam: Elsevier, 1985: 259-287.
42. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 906-911.
43. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands III. An alternative assessment of the three epidemics. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 317-339.

44. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A, Olsen A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands V. The occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 161-173.
45. Cook SD, Gudmundsson G, Benedikz J, Dowling PC. Multiple sclerosis and distemper in Iceland 1966-1978. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 244-251.
46. Poser C, Hibberd P, Benedikz J, Gudmundsson G. An analysis of the epidemic of multiple sclerosis in the Faroe Islands I. Clinical and epidemiological aspects. *Neuroepidemiology* 1988; 7: 168-180.
47. Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl): S54-S60.
48. Cook SD, Rohowsky-Kochan C, Bansil S, Dowling PC. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 161 (Suppl): S34-S42.
49. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Variella-Zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008; 63:303-11.
50. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007; 26; 204: 2899-912.
51. Hawker CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler*. 2007; 13: 610-5.
52. Sundström P, Nyström L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 579-83.
53. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007; 130 (Pt 10): 2589-95.
54. Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H. Therapeutic potential of Vitamin D for multiple sclerosis. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 499-505.
55. Kantarci K, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19: 248-54.
56. Comi G. Is it clinically relevant to repair focal multiple sclerosis lesions?. *J Neurol Sci*. 2008; 15; 265 (1-2): 17-20.
57. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25:315-320.
58. Ranjan D, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68;S22-S31.

59. Lassmann H, Bruck W, Luchinetti Cf, Rodríguez M. Remyelination in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 133-6.
60. Johnson AJ, Suidan GL, Mc Dole J, Pirko I. The CD8T cell in multiple sclerosis: suppressor cell or mediator of neuropathology?. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79:73-97.
61. Nikbin B, Bonab MM, Khosravi F, Talebian F. Role of B cells in pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79: 13-42.
62. Wu GF, Laufer TM. The role of dendritic cells in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007; 7: 245-52.
63. Rolak LA. Multiple sclerosis. En Rolak LA, Harati Y, eds. *Neuroimmunology for the clinician.* Newton: Eds Butterworth. Heinemann; 1997: 107-132.
64. Sun JB, Olsson T, Wang WZ, Xiao BG, Kostulas V, Fredrikson S, et al. Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1461-1468.
65. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79: 43-72
66. Reinherz EL, Weiner HL, Hauser SL, Cohen JA, Distaso JA, Schlossman SF. Loss of supressor T cells in active multiple sclerosis. Analysis with monoclonal antibodies. *N Eng J Med*; 1980; 303: 125-129.
67. Freedman MS, Muth KL, Trotter JL, Yoshizawa CN, Antel JP. Prospective serial analysis of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1596-1601.
68. Tsukada N, Miyagi K, Matsuda M, Yanagisawa N, Yone K. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the CSF and sera of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991; 104: 230-234.
69. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. *Cells* 1994; 76: 301-314.
70. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules. Part II: blood vessels and blood cells. *N Eng J Med* 1996; 335: 43-45.
71. Hayashi M, Luo Y, Laning J, Strieter RM, Dorf M. Production and function of monocyte chemoattractant protein-1 and other beta-chemokines in murine glial cells. *J Neuroimmunol* 1995; 60: 143-150.
72. Tani M, Ransohoff RM. Do chemokines mediate inflammatory cell invasion of the central nervous system parenchyma?. *Brain Pathol* 1994; 4: 135-143.

73. Olsson T, Zhi WW, Höjeborg B, Kostulas V, Jiang YP, Anderson G, et al. Autoreactive T lymphocytes in multiple sclerosis determined by antigen-induced secretion of interferon-gamma. *J Clin Invest* 1990; 86: 981-985.
74. Sun J, Link H, Olsson T, Xiao BG, Andersson G, Ekre HP, et al. T and B cell responses to myelin-oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Immunol* 1991; 146: 1490-1495.
75. van Noort JM, van Sechel AC, Bajramovic JF, el Ouagmiri M, Polman CH, et al. The small heat-shock protein alphaB-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature* 1995; 375: 798-801.
76. Reinhold D, Bank U, Täger M, Ansorge S, Wrenger S, Lendeckel U, et al. DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T Cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Front Biosci.* 2008; 1; 13: 2356-63.
77. Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 1994; 36: S61-S72.
78. Hofman FM, Hinton DR, Johnson K, Merrill JE. Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1989; 170: 607-612.
79. Sharief M, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 467-472.
80. Bansil S, Cook SD, Rohowsky-Kochan C. Multiple sclerosis: immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37 (Suppl 1): S87-S101.
81. Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnan CF. Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes: apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 1991; 147: 1522-1529.
82. Hoi AY, Iskander MN, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor: a therapeutic target across inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007; 6: 183-90.
83. Olsson T. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 195-202.
84. Bansil S, Troiano R, Rohowsky-Kochan C, Jotkowitz A, Dowling PC, Cook SD. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Semin Neurol* 1994; 14: 146-153.
85. Lassmann H. Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Nueva York: Springer Verlag; 1983: 37-72.
86. Ludwin S. Central nervous system remyelination. Studies in chronically damaged tissue. *Ann Neurol* 1994; 36: S143-S145.

87. Kuhlmann T, Brück W. Algunos aspectos de la histopatología en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1208-1212.
88. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
89. Selmaj K, Raine CS, Cannella B, Brosnan CF. Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest* 1991; 87: 949-954.
90. Link J, Soderstrom M, Olsson T, Hojeborg B, Ljungdahl A, Link HL. Increased transforming growth factor beta, interleukin-4 and interferon gamma in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 379-386.
91. Panitch HS, Hirsch RL, schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1097-1102.
92. Navikas V, Link J, Palasik W, soderstrom M, Fredrikson S, Olsson T, et al. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand J Immunol* 1995; 41: 171-178.
93. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
94. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff R, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
95. Davie CA, Barker GJ, Webb S, Tofts PS, Thompson AJ, Harding AE, et al. Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axonal loss. *Brain* 1995; 118: 1583-1592.
96. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, Mc Donald WI, Miller DH. 1H Magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 736-742.
97. Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, Tarducci R, Gobbi G, Chiarini P, et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain* 1999; 122: 513-521.
98. Trapp BD, Bö L, Mörk S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunology* 1999; 98: 49-56.
99. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol*. 2007; 2007: 89195.
100. Astier AL. T-cell regulation by CD46 and its relevance in multiple sclerosis. *Immunology* 2008; 124: 149-54.

101. 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: 907-911.
102. Kremenchutzky M, Cottrell DA, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive relapsing and relapsing progressive multiple sclerosis: a re-valuation. *Brain* 1999; 122: 1941-1950.
103. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
104. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:625-639.
105. Whitaker JN, Mitchell GW. Clinical features of multiple sclerosis. In Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, eds. *Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis*. London: Ed. Chapman and Hall, 1997, 3-19.217
106. Brod SA, Lindsey JW, Wolinsky JS. Multiple sclerosis: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1996; 54: 1301-1311.
107. Thompson AJ. Clinical review of multiple sclerosis. *Clin Immunother* 1996; 5: 1-11.
108. Paty DW, Ebers GC. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: F.A. Davis Company 1998.
109. Deyá E, Sevilla T, Coret F. Riesgo de desarrollar esclerosis múltiple tras un brote de neuritis óptica durante un seguimiento medio de 4,5 años. *Neurología* 1998; 13: 377-381.
110. Rio J, Nos C, Rovira A, Tintoré M, Codina A, Montalbán X. Desarrollo de una EM tras un episodio aislado de neuritis óptica. Estudio mediante resonancia magnética. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 370-372.
111. Frederiksen JL, Larsson HB, Olesen J, Stigsby B. MRI, VEP, SEP and biothesiometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 343-350.
112. Optic Neuritis Study Group: The 5-years risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49:1404-1413.

113. Beck RW, Clearly PA, Anderson MM, Keltner L, Schults WT, Kaufman DI et al. Randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-588.
114. Grasso MG, Pozzilli C, Anzini A, Salvetti M, Bastianello S, Fieschi C. Relationship between bladder dysfunction and brain MRI in múltiple sclerosis. *Funct Neurol* 1991;6:289-92.
115. Pena JM, Leal A. Esclerosis múltiple: alteraciones urológicas y urodinámicas. *Urodinámica aplicada* 1991; 3: 143-8.
116. Burguera-Hernández JA, Arlandis-Guzmán S, Sanz-Chinesta S, Martínez-Agulló E. Alteraciones urinarias y sexuales en la esclerosis múltiple. *Neurología* 1998; 13: 7-12.
117. Conejero J, Sarrias F, Abad C, Muniesa M. Esclerosis múltiple y urodinámica. *Rev Esp Neurol* 1990; 5: 303-306.
118. Betts CD, D'Mellow MT, Fovvler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in múltiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:245-250.
119. Perales M, Fernández E, Jiménez M. Esclerosis múltiple. Repercusión urológica. En: Salinas J, Romero J, editores. *Urodinámica clínica*. (2a ed.). Madrid: Ed. Jarpyo, 1995, p.505-512.
120. Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PM. Sexual disturbances arising from múltiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 299-306.218
121. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in múltiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
122. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in múltiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med* 1991; 21: 59-68.
123. Rao SM. Neuropsychology of múltiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-220.
124. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Braceo L, Siracusa G, Amaduci L. Cognitive impairment in early-onset múltiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168-172.
125. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in múltiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-166.
126. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al.. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in múltiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.

127. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzag F. Cognitive dysfunction in múltiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
128. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in múltiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12:251-254.
129. Freal JE, Kraff GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in MS. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135-38.
130. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with múltiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21:9-14.
131. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowel F, et al. Problems of experimental triáis of therapy in múltiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental triáis of therapy in múltiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122:552-568.
132. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for múltiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
133. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121-7
134. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
135. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DKB, McDonald WI. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of múltiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448-456.
136. Rovira-Cañellas A, Alonso-Farré J, Ríó-Izquierdo J. Resonancia magnética en el seguimiento clínico y terapéutico de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 980-985.
137. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJP. Gadolinium enhancement increase the sensitivity of MRI in detecting disease activity in múltiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 1077-1094.
138. Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of múltiple sclerosis (MS): a prospective study of comparison with clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.

139. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
140. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; 43: 905-909.
141. Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:385-390.
142. Lefvert AK, Link H. IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Ann Neurol* 1985; 17: 13-20.
143. Ohman S, Forsberg P, Nelson N, Vrethem M. An improved formulae for the judgement of intrathecally produced IG in the presence of blood brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 265-272.
144. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhefner RW, Staugaitis SM, Shapshak P. The current status of multiple sclerosis intrablood-barrier IgG synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1984;436:52-67.
145. Tourtellotte WW, Baumhefner RB, Syndulko K, Shapshak P, Osborne M, Rubinshtein G, et al. The long march of the cerebrospinal fluid profile indicative of clinical definite multiple sclerosis; and still marching. *J Neuroimmunol* 1988; 20: 217-227.
146. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163:319-328.
147. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF). A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994;122:189-203.
148. Tourtellotte WW, Tuman H. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid. In Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, eds. Multiple sclerosis clinical and pathogenetic basis. London: Ed. Chapman and Hall, 1997, 57-79.
149. Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R. Role of isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G in the early biological assessment of multiple sclerosis. *Ann Biol Clin* 2000; 58: 187-193.
150. Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Mult scler.* 2008; 14:183-7.

151. Castilla JM, Viñuela F, Izquierdo G. Potenciales evocados. En: Esclerosis múltiple. Fernández O (Ed.) Una aproximación multidisciplinaria. Madrid: ARKE 144 SL, 1994: 282-301.
152. Chiapa KH. Evoked Potentials in Clinical Medicine, 2nd ed, New York, Raven Press 1990.
153. Ingram DA, Thompson AJ, Swash M. Central motor conduction in múltiple sclerosis: evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 487-494.
154. Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Sorensen PS. The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in múltiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1296-1301.
155. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calo A, De Robertis F, Serio G, Livrea P. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 300-306.
156. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.
157. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116: 117-134.
158. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113: 1597-1628.
159. Poser S, Kurtzke JF, Poser W, Schlaf G. Survival in multiple sclerosis. *J. Clin Epidemiol* 1989; 42: 159-168.
160. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992; 42: 991-994.
161. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, Sorensen PS, Abramsky O, Kesselring J et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999; 6: S1-S35.
162. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196.
163. Martínez-Martín P. Calidad de vida y enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999; 14: 169-171.
164. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual life Res* 1995; 4: 187-206.

165. Foley FW. Foreword: comprehensive evaluation of outcome of care in multiple sclerosis: *J Neurol Rehabil* 1993; 7: 85-86.
166. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47:129-139.
167. Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Hernández-Regadera JJ, Martín-Ozaeta G, Arbizu-Urdiain T. Impacto sociolaboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14: 107-110.
168. Kornblith AB, La Rocca NG, Baum HM. Employment in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 1986; 9: 155-165.
169. Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P, English DR. Multiple sclerosis in Australia: socioeconomic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 311-313.
170. Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Salier M, et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 460-466.
171. Hernández MA. Tratamiento de la esclerosis múltiple y la calidad de vida. *Rev Neurol* 2000; 30:1242-1245.
172. Slater RJ. Criteria and uses of the minimal Record of Disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 101: 16-20.
173. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
174. Kurtzke JF. A proposal for a uniform minimal record of disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: 110-129.
175. Møllerup E, Fog T, Raun N, Colville P, de Rham B, Hannah B, et al. The socioeconomic scale. *Acta Neurol Scand* 1981; 64:130-138.
176. Goodkin DE. Role of steroid and immunosuppression and effects of interferon Beta-1b in multiple sclerosis. *West J Med* 1994; 161: 292-298.
177. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36: 238-243.
178. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511-516.

179. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-534.
180. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-906.
181. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1219-1220.
182. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kintel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 898-904.
183. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O et al. Early Treatment Of Multiple Sclerosis study group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001; 19;357:1576-82.
184. Comi G, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Filippi M et al. Early treatment of multiple sclerosis with Rebif (recombinant human interferon beta): design of the study. *Mult Scler*. 1995;1 Suppl 1:S24-7
185. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006). *Nervenarzt*. 2006;77:1506-18.
186. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006; 10; 67:1242-9.
187. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007; 4;370:389-97.
188. Hauser S, Goodkin D. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison. Principios de medicina interna*. 15 Th ed. Madrid: McGraw-Hill- Interamericana de España. 2001: 2869-80.

189. The IFNB Study Group. Interferon beta-1b es effective en relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-661.
190. Goodkin D, Donald E. Interferon beta therapy for multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1486-1487.
191. Isaacs A, Lindenmann J. Viral interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147:258-67.
192. Friedman RM. Clinical uses of interferons. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65:158-62.
193. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Nielsen DN, Klimpel G, et al. The interferons. Mechanism of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266:1375-1383.
194. Dianzani F. Biological basis for the clinical use of interferon. *Gut* 1993; (Supl): 74-76.
195. Tilg H. New insights into the mechanism of interferon gamma: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997; 112: 1017-1021.
196. Rudick RA, Ransohoff RM, Lee J-C, Pepler R, Yu M, Mathisen PM, et al. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1294-1300.
197. Walther E, Hohlfeld R. Multiple sclerosis. Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622-1627.
198. Ossege LM, Sindern E, Voss B, Malin JP. Immunomodulatory effects of interferon beta-1b on the mRNA expression of TGF beta-1 and TNF-alpha in vitro. *Immunopharmacology* 1999; 43: 39-46.
199. Uhm JH, Dooley NP, Stuve O, Francis GS, Duquette P, Antel JP, et al. Migratory behavior of lymphocytes isolated from multiple sclerosis patients: effects of interferon beta-1b therapy. *Ann Neurol* 1999;46: 319-324.
200. Wee V. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59:802-808.
201. García-Escaño M, Andrade R, González-Santos P. Interferón y lípidos plasmáticos. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 74-76.
202. Kovarik P, Sauer I, Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology.* 2007;212(9-10):895-901.
203. Monzani F, Caraccio N, Meucci G, Lombardo F, Moscato G, Casolaro A, et al. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:325-31.

204. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, Bigley K, Coyle P, Goodin D, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clin Ther*. 2008; 30:1102-12.
205. Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, Wetherill G, Alteri E. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf*. 2004;27:745-56.
206. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf*. 2006;1:143-50.
207. Goebel MU, Baase J, Pithan V, Exton M, Saller B, Schedlowski M, et al. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2002; 27:881-92.
208. Changes in serum lipids in patients with chronic hepatitis C during interferon beta therapy. *Gastroenterology* 1995; 108:A1-174.
209. High dose interferon (IFN) causes hypertriglyceridemia. *Hepatology* 1998; 28: A681.
210. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferón beta 1-b is effective in relapsing-remitting múltiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
211. Paty DW, Li DKB, The UBC MS/MRI study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferón beta 1-b is effective in relapsing-remitting múltiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
212. The IFN B Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis Group. Interferón beta 1-b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285
213. European Study Group on Interferón Beta-1b in Secondary Progressive MS, Kappos L, Miller D, Polman C, Pozilli C, Thompson A: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferón beta-1b in treatment of secondary progressive múltiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
214. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular Interferón beta 1-a for disease progression in relapsing múltiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.

215. PRISMS. (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta la Subcutaneously in Múltiple Sclerosis) Study Group. Randomized, double blind, placebo-controlled study of Interferón beta la in relapsing-remitting múltiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
216. Vartanian TK, Zamvil SS, Fox E, Sorensen PS. Neutralizing antibodies to disease-modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 14; 63(11 Suppl 5):S42-9.
217. Massart C, Gibassier J, de Seze J, Debouverie M, Moreau T, Pelletier J. Determination of interferon beta neutralizing antibodies in multiple sclerosis: improvement of clinical sensitivity of a cytopathic effect assay. *Clin Chim Acta*. 2008; 391(1-2):98-101.
218. Kivisäkk P, Alm GV, Tian WZ, Matusевич D, Fredrikson S, Link H. Neutralising and binding anti-interferon-beta-I b (IFN-beta-I b) antibodies during IFN-beta-I b treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997; 3:184-90.
219. Petersen B, Bendtzen K, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, Ross C, Sorensen PS; Danish Multiple Sclerosis Group. Persistence of neutralizing antibodies after discontinuation of IFNbeta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:247-52.
220. Khan OA, Dhib-Jalbut SS. Neutralizing antibodies to interferon beta-1a and interferon beta-1b in MS patients are cross-reactive. *Neurology*. 1998; 51:1698-702.
221. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting múltiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 20-25.
222. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in múltiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.
223. Rieckmann P, Toyka KV and MSTCG. Inmunoterapia progresiva de la esclerosis múltiple. *EurNeurol* (ed. Española). 2000; 3: 55-61.
224. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Coen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in múltiple sclerosis: a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-118.
225. Millefiorini E, Gasperini C, Pozilli C, D' Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting múltiple sclerosis: 24-month clinical and RM1 outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-159.
226. Hartung HP, Gonsette R and the MIMS Study Group: Mitoxantrone in progressive múltiple sclerosis (MS): A placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase 111 multicenter study: Clinical results. *Mult Scler* 1998; 4: 325.

227. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. Plasma exchange reverses severe neurological disability in corticosteroids-refractory attacks of idiopathic inflammatory demyelinating disease of the CNS..*Mult Scler* 1999; 5: S12.
228. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 589-593.
229. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effects on relapses. *Neurology* 1998; 50: 398-402.
230. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1273-1281.
231. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2008; 5:8-15.
232. Johnson KP, Brooks BR, Cohén JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effects on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology.* 1998; 50: 701-708.
233. Comi G, Filippi M, Copaxone MRI Study Group: The effect of glatiramer acetate (Copaxone) on disease activity as measured by cerebral MRI in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology* 1999; 52: A289.
234. Giovannoni G, Kinkel P, Vartanian. Treatment multiple sclerosis in the natalizumab era: risk, benefits, clinical decision making, and a comparison between North American and European Union practices. *Rev Neurol Dil.* 2007 Fall; 4:184-93.
235. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2008; 5:16-22.
236. Horga A, Horga de la Parte JF. Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2007; 1-15;45:293-303.
237. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 2;354:899-910.
238. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 2;354:911-23

239. Petersen B, Bendtzen K, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, Ross C, Sorensen PS; Danish Multiple Sclerosis Group. Persistence of neutralizing antibodies after discontinuation of IFNbeta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:247-52.
240. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. : *Neurology.* 2007; 2;69:1391-403.
241. Muraro PA, Bielekova B. Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2007;4:676-92.
242. Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: a novel immunosuppressant for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1660-8.
243. Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008.;255 Suppl 1: 51-60.
244. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 8; 56 : 1250.
245. Ramsaransing G, Maurits N, Zwanikken C, De Keyser J. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Scler* 2001; 7:345-7.
246. Moreau T, Confavreux C. Can the prognosis of multiple sclerosis be predicted?. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48 : 132-8.
247. Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert j. HLA-DR 15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 211-219.
248. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-47.
249. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2006; 63:1686-91.
250. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000;21(4 Suppl 2):S831-8.
251. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jun 5.
252. Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, Tesser F, Calzoni S, Stecco A, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler.* 2008 Jan 21.

253. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M. A composite score to predict short-term disease activity in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2007; 18;69:1230-5.
254. Koziol JA, Wagner S, Sobel DF, Slivka LS, Romine JS, Sipe JC, et al. Predictive value of lesions for relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:284-91.
255. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; for the LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008 Jul 15.
256. Ramsaransing GS, De Keyser J. Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:885-9.
257. Rosenzweig IB, Wiebe DA, Borden EC, Storer B, Shrago ES. Plasma lipoprotein changes in humans induced by beta-interferon. *Atherosclerosis*. 1987;67(2-3):261-7
258. Massaro ER, Borden EC, Hawkins MJ, Wiebe DA, Shrago E. Effects of recombinant interferon-alpha 2 treatment upon lipid concentrations and lipoprotein composition. *J Interferon Res*. 1986;6:655-62.
259. Morra VB, Coppola G, Orefice G, De Michele G, Vacca G, Filla A, et al. Interferon-beta treatment decreases cholesterol plasma levels in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 2004; 9;62:829-30.
260. Andrade RJ, García-Escañó MD, Valdivielso P, Alcántara R, Sánchez-Chaparro MA, González-Santos P. Effects of interferon-beta on plasma lipid and lipoprotein composition and post-heparin lipase activities in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:929-35.
261. Zejc-Bajzarowicz M, Cieśla A, Mach T, Janas-Skulina U, Warunek W, Zyrkowska-Bieda T. Changes of lipid metabolism in patients with chronic viral hepatitis treated with interferon alpha. *Przegl Lek*. 2005;62:214-7.
262. Fernández-Miranda C, Castellano G, Guijarro C, Fernández I, Schöebel N, Larumbe S, et al. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1901-4.
263. Naeem M, Bacon BR, Mistry B, Britton RS, Di Bisceglie AM. Changes in serum lipoprotein profile during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2468-72.
264. Karg E, Klivenyi P, Bencsik K, Turi S, Vecsei L. Alpha-tocopherol and NADPH in the erythrocytes and plasma of multiple sclerosis patients. Effect of interferon-beta-1b treatment. *Eur Neurol*. 2003;50:215-9.

265. Ehnholm C, Aho K, Huttunen JK, Kostianen E, Mattila K, Pakkarainen J, et al. Effect of interferon on plasma lipoproteins and on the activity of postheparin plasma lipases. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 68-73.
266. Feingold KR, Koerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by TNF, IL-1 and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992; 130:10-16.
267. Porat O. The effect of tumor necrosis factor alpha on the activity of lipoprotein lipase in adipose tissue. *Lymphokine Res* 1989; 8: 459-469.
268. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micallef A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2003;26:815-27.
269. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:1-7.
270. Spitsin S, Koprowski H. Role of uric acid in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:325-42.
271. Festi D, Sandri L, Mazzella G, Roda E, Sacco T, Staniscia T, et al. Safety of interferon beta treatment for chronic HCV hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:12-6.
272. Miyaguchi S, Saito H, Ebinuma H, Morizane T, Ishii H. Possible association between HLA antigens and the response to interferon in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Tissue Antigens* 1997; 49 : 605-11.
273. Pérez F, De Diego A, Casado M, Matilla A, Banares R, García-Durán F, et al. Treatment with interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis caused by hepatitis C virus: predictive factors for the response, relapse and early development to cirrhosis after treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 609-15.
274. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD, et al. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *Eur J Intern Med.* 2008;19:266-70.
275. Rodríguez-Iñigo E, López-Alcorocho JM, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Pardo M, Carreño V. Percentage of hepatitis C virus-infected hepatocytes is a better predictor of response than serum viremia levels. *J Mol Diagn.* 2005;7:535-43.
276. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2008 Jul 31.

277. del Valle J, Mira JA, de los Santos I, López-Cortés LF, Merino D, Rivero A, et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS*. 2008 11;22:923-30.
278. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*. 2008;47:356.
279. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology*. 2003;37:600-9.
280. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol*. 2007;46:403-10.
281. Astakhin AV, Efimova EE, Zverev VV, Levitan BN, Afanas'ev SS, Nesvizhskii IuV, et al. Level of natural autoantibodies to interferon-alpha and characteristics of interferon status during chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007: 65-8.
282. Dalgard O, BjØro K, Hellum K, Myrvang B, BjØro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400-406
283. Dalgard O, BjØro K, Hellum K, Myrvang B, BjØro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med*. 2002;251:400-6.
284. Toyoda H, Kumada T. Cholesterol and lipoprotein levels as predictors of response to interferon for hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000; 5;133:921.
285. Minuk GY, Weinstein S, Kaita KD. Serum cholesterol and low-density-lipoprotein cholesterol levels as predictors of response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern. Med*. 2000; 132:761-2.
286. García-Moreno JM, Navarro P, Duque MA, Gamero JM, Gata JL, Gálvez G. Evolución y efectos adversos en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante tratados con interferón beta 1b. Influencia del peso y la talla de los enfermos. *Neurología* 1999;14:154-8.
287. Van Boxel-Dezaire AH, Van Trigt-Hoff SC, Killestein J, Schrijver HM, Van Houwelingen JC, Polman CH. Contrasting responses to interferon beta-1b treatment in relapsing-

- remitting multiple sclerosis: does baseline interleukin 12p35 messenger RNA predict the efficacy of treatment?. *Ann Neurol* 2000; 48: 313-22.
- 288.** Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, et al. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:646-51.
- 289.** Byun E, Caillier SJ, Montalban X, Villoslada P, Fernández O, Brassat D, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008; 65:337-44.
- 290.** Kohriyama T, Ochi K, Matsumoto M. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis and predictors of response. *Nippon Rinsho*. 2008; 66:1119-26.
- 291.** Deen S, Bacchetti P, High A, Waubant E. Predictors of Multiple Sclerosis Relapse Location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan 25.
- 292.** Sena A, Pedrosa R, Ferret-Sena V, Almeida R, Andrade ML, Morais MG, et al. Interferon beta1a therapy changes lipoprotein metabolism in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:209-13.
- 293.** Giubilei F, Antonini G, Di Legge S, Sormani MP, Pantano P, Antonini R, et al. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;106:109-12.
- 294.** Ara JR, López A, Martín J, Alarcía R, Oliván JA, de Val V. Modificaciones del metabolismo lipídico inducidas por interferón beta en los pacientes con esclerosis múltiple y su relación con la actividad de la enfermedad. *Neurología*. 2004;19:359-63.
- 295.** Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R et al. Defining the response to Interferón-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59:344-352.
- 296.** Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Blanc S, et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2003; 61; 184-189.