

Evaluación de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente en tratamiento con interferón beta 1-a de 12 millones de unidades

Porras-Betancourt M,¹ Núñez-Orozco Lilia¹

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, más frecuente en mujeres jóvenes, que causa una gran discapacidad, no se cura, pero puede modificarse en su historia natural con diversos tratamientos como los interferones b. **Objetivos:** Evaluar las tasas de recaídas antes y con el tratamiento, así como la discapacidad asociada. **Material y métodos:** Revisamos los expedientes de los pacientes con EMRR clínicamente definida, con sustento por IRM que reciben IFN beta 1-a de 12 millones U. Se comparó el promedio de brotes/año previo al inicio del tratamiento y después, así como la escala EDSS. **Resultados:** Estudiamos 53 pacientes del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre atendidos entre 1990 y 2005, 18 hombres y 35 mujeres con diagnóstico de EMRR, divididos en tres grupos, de acuerdo con el tiempo de evolución previa al tratamiento, menos de cinco años, de cinco a 10 años y más de 10 años, y puntuación inicial de EDSS de 1.0 a 9.0. Se aplicó Interferón beta 1-a de 12 millones U SC tres veces por semana durante un promedio de 3.519 años. La mediana de brotes/año pretratamiento en el grupo 1 fue de 3, en el 2 de 3 y en el 3 de 4 y posterior al inicio del tratamiento fue de 0 en el grupo 1, 0 en el grupo 2 y 1 en el grupo 3, con disminución significativa en los 3 grupos ($p = < 0.005$). Observamos una relación directa del tiempo de evolución antes del tratamiento y la discapacidad. El puntaje EDSS antes y después del tratamiento no tuvo diferencia significativa, lo que traduce estabilidad del padecimiento. **Conclusión:** El interferón beta 1-a de 12 millones U es útil en la disminución de los brotes y en la estabilización de la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, sistema nervioso central, interferón beta 1-a.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 8-17

Evaluation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis on treatment with Interferon beta 1-a 12 million units

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a non-curable demyelinating disease of the central nervous system, most commonly affecting young women, which causes a very important disability, but whose natural history can be modified with some treatments, such as interferon beta. **Objectives:** To evaluate burst rates before and after the treatment, as well as the associate disability. **Material and methods:** We reviewed patient files with diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) clinically defined with characteristic lesions in RMI and were on treatment with interferon beta 1-a 12 million U. We compared the burst/year rate and EDSS score before and after the treatment. **Results:** We evaluated 53 patients attended at neurology service of the National Medical Center 20 de Noviembre, since 1990 to 2005; 18 men and 35 women, with diagnosis of RRMS were divided in 3 groups according to the time of progression before the start of the treatment: < 5 years, between 5 and 10 years and > 10 years; the initial disability rate in EDSS was between 1.0 and 9.0. Interferon beta 1-a 12 million U SC three times a week was administered for a mean time of 3.519 years. The median of burst/year rate before treatment was 3 in the group 1, 3 in the group 2 and 4 in the group 3, and after starting treatment bursts were 0 in the group 1, 0 in the group 2, and 1 en the group 3 ($p = < 0.005$). We observed a direct correlation between disability score and time of progression before treatment. Disability rate before and after treatment had no significant difference, but the lack of change in the score results an indicator of disease stability. **Conclusion:** Interferon beta 1-a 12 million units is useful to reduce burst rate and delay progression of the disease.

Key words: Multiple sclerosis, central nervous system, interferon 1-a.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 8-17

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que se presenta en individuos genéticamente susceptibles y que involucra a factores inmunológicos como

1. Servicio de Neurología. CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

Correspondencia:

Dr. M Porras-Betancourt

Servicio de Neurología. CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.
México, D.F.

anticuerpos, complemento y mediadores de la respuesta inmune innata.¹ Es considerada dentro de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiomáticas,² y constituye una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. El 50% de los pacientes es incapaz de caminar a los 15 años después del inicio.³ Se caracteriza por ataques recurrentes multifocales de signos y síntomas neurológicos, con grados variables de recuperación.

Las primeras descripciones de esclerosis múltiple fueron hechas por Jean Cruveilheir (1835), Robert Carswell (1938),⁴ Valentier (1856),⁵ Jean-Martin Charcot (1868)⁴ y Joseph Babinski,⁵ quienes describen los procesos de desmielinización y la formación de placas de esclerosis en el sistema nervioso central (SNC).

La etiología de la EM parece mal definida, relacionándola con susceptibilidad genética y la interacción con el medio ambiente, relacionándose con infecciones por virus y bacterias.

Las tasas de prevalencia varían, desde 2-3/100,000 habitantes en Japón a 258/100,000 habitantes en las Islas Shetland y Orkney, siendo en EUA de 57.8/100,000 habitantes.⁶ En México, 1.6/100,000 habitantes en 1970, sobre una población de trabajadores del Estado,⁷ con un aparente incremento gradual hasta 1993 de 10 a 13 veces.^{8,9}

Debido a que los criterios diagnósticos siguen evolucionando de ser inicialmente clínicos como los de Schumacher¹⁰ y Poser,¹¹ a los actuales de McDonald¹² (aún no completamente validados) basados en la clínica y los estudios de IRM, la capacidad diagnóstica se ha incrementado y posiblemente es lo que da la impresión de una mayor prevalencia.¹³

Los rangos de prevalencia difieren enormemente entre los miembros de un grupo étnico que viven en países de bajo y alto riesgo. También se observa entre los grupos de migrantes que adoptan el patrón de la prevalencia de EM de los países a los que migran, especialmente si lo hacen antes de los 15 años de edad;^{6,13} y sus hijos rápidamente adoptan este patrón del país receptor.³⁷ También se han reportado epidemias de esclerosis múltiple sin que se haya detectado el detonador de éstas, pero sugiere un factor ambiental involucrado, como en la "epidemia" de las Islas Faroe e Islandia, respecto a lo cual Kurtzke sugirió que un "agente" asociado a la ocupación británica durante la segunda Guerra Mundial era el responsable.¹⁴

En todos los estudios epidemiológicos se ha encontrado que la EM es más común en mujeres, con una relación 2:1,¹⁵ entre los 15 y 50 años, con una edad media de 30 años.⁶

La EM es una alteración mediada por el sistema inmune, que ocurre en personas susceptibles, sin

tener identificados cuáles son los factores que desencadenan esta respuesta. El dato principal en la EM son las placas de desmielinización en la sustancia blanca del SNC, que son áreas bien delimitadas con pocas células y pérdida de la mielina, preservación relativa de los axones y gliosis, con una mayor predilección por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, del tallo encefálico, cerebelo y médula espinal, que generalmente rodean a uno o varios vasos de mediano calibre.¹⁶ Las lesiones generalmente son redondas u ovales, pero pueden adoptar formas digitadas (dedos de Dawson).

Las células inflamatorias se localizan alrededor de los vasos, con infiltrados difusos parenquimatosos. Este infiltrado varía en sus componentes, dependiendo del estadio de la actividad de las lesiones; pero generalmente contienen linfocitos y macrófagos con productos de la degradación de la mielina en su interior, más comúnmente halladas en las lesiones activas. También se encuentran áreas de remielinización, con células precursoras de oligodendrocitos; infiltración astrocítica que produce zonas de gliosis y lesión de los axones.¹⁶⁻¹⁸ La respuesta inmune es principalmente por linfocitos T, con escasas células B y plasmáticas, con activación de macrófagos y de la microglia. Un dato interesante es que no siempre se encuentran linfocitos en las lesiones activas, sino que son más abundantes en la periferia de las lesiones y en la sustancia blanca no afectada, encontrando datos de que la respuesta inmune puede contribuir a la reparación de la mielina.^{19,20}

Las manifestaciones clínicas de la EM son muy variadas en su forma de presentación, gravedad y duración, pero coinciden en que estas manifestaciones se asocian a afección de tractos. Los datos clínicos más frecuentemente encontrados son déficit motores, sensitivos y cerebelosos; afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas.²¹

Además de esto, hay síndromes neurológicos que son más sugestivos de EM, y hay otros datos que se consideran atípicos en la presentación de la misma.²² Los síndromes más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia.²²

La evolución clínica de la EM es diversa, describiéndose principalmente cuatro tipos de evoluciones clínicas de la enfermedad: éstas son recurrente-remitente (EMRR), primariamente progresiva (EMPP), secundariamente progresiva (EMSP) y progresiva-recurrente (EMPR).²³ La EMRR se caracteriza por cuadros bien definidos de crisis o brotes agudos de alteraciones de las funciones neurológicas con una remisión completa o parcial de los síntomas, permaneciendo sin progresión de los síntomas durante los períodos intercríticos. Ésta es la forma

más común de presentación de la EM, representando hasta 85% de los casos.

El diagnóstico de EM es difícil, dado que hay que considerar un gran número de padecimientos que cursan con datos similares a esta enfermedad. Los exámenes paraclínicos que son útiles para el diagnóstico de EM son el estudio citoquímico de LCR, determinación de bandas oligoclonales, potenciales evocados y la IRM.²² Para evaluar la IRM se aplican diferentes criterios, inicialmente los de Paty²⁴ y Fazekas²⁵ en 1988 y posteriormente los de Barkhof en 1997,²⁶ quienes describen las características de imagen de las lesiones desmielinizantes necesarias para hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Puesto que la sintomatología de la enfermedad puede ocurrir en otros padecimientos, es necesario realizar estudios encaminados a confirmarlos o descartarlos, como el perfil inmunológico, el perfil reumatológico, búsqueda de agentes infecciosos diversos, etc.

Los criterios para hacer el diagnóstico han variado desde las primeras descripciones de Schumacher, en 1965,¹⁰ los de Poser, en 1983,¹¹ hasta los actualmente utilizados de McDonald desde 2001.¹²

La sobrevida de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años.²⁷ El pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años de edad⁶. Durante este transcurso, los pacientes presentan discapacidad física cada vez más severa, impidiéndoles la deambulación a 15 años del inicio de la enfermedad en la mitad de los casos.³

El tratamiento se puede dividir en tres grandes grupos: el de las exacerbaciones o brotes, las terapias modificadoras de la enfermedad y el tratamiento sintomático. El tratamiento modificador de la enfermedad se inició en 1993 y es el que ha tenido el mayor campo de estudio en la última década, con la aprobación en Europa y EUA de cinco fármacos de tres grupos distintos; que son los interferones (beta 1-a y 1-b, el primero con dos presentaciones y formas de aplicación); el acetato de glatirámero o copolímero 1 y la mitoxantrona.

El tratamiento que se ofrece como de primera línea en la EM está basado en los interferones (IFNs) y el acetato de glatirámero.

Los interferones son proteínas liberadas por las células en respuesta a microorganismos invasores, tienen efecto antiviral y antiinflamatorio y regulan la respuesta inmune. Se dividen en dos tipos; el tipo I incluye a los interferones alfa y beta, que son producidos principalmente por los fibroblastos y tienen propiedades antiinflamatorias muy intensas. El tipo II de los interferones incluye al interferón gamma, el cual se produce primordialmente en las células del sistema inmune. Los que se utilizan como

parte del tratamiento de la EM son los del tipo I⁴⁶. Las presentaciones comercialmente disponibles incluyen al interferón beta 1-b y 1-a, siendo la diferencia entre ambos que el 1-a está glucosilado y el 1-b no. El β 1-b tiene una sustitución de aminoácido de la molécula natural.²⁸ Ambos tienen efectos biológicos similares. Todos los IFNs se unen a receptores específicos de la membrana celular, lo cual induce una cascada de vías de mensajes que termina con la secreción de varias proteínas denominadas productos de genes estimulados por IFN.

Estos productos tienen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores; por lo que se considera que los IFNs tienen varios mecanismos de acción.^{29,30} Entre estos mecanismos de acción se postulan la reducción en la activación de las células T, inhibición de los efectos del IFN gamma, la inhibición de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, desviación de la respuesta inmune de Th1 a Th2 y aparentes efectos directos en el SNC y se le atribuyen efectos antivirales.

Se considera que esta desviación de la respuesta inmune como efecto terapéutico es controversial, dado que el IFN beta puede estimular varios genes cuyos productos son proinflamatorios³¹, con un balance neto a favor de la respuesta antiinflamatoria.

Los efectos sobre la barrera hematoencefálica (BHE) tienen dos mecanismos probables; interfiriendo con la adhesión de los linfocitos T a la superficie endotelial e inhibiendo la capacidad de estas células para entrar en el SNC.²⁸ Esto puede tener relación con lo observado en las imágenes de resonancia magnética (IRM) en donde se ve una disminución rápida de la captación de gadolinio (Gd) por las lesiones activas,³² aunque no necesariamente se correlaciona con la respuesta clínica.

Todos estos medicamentos aprobados para el tratamiento de la EM han demostrado efectividad, con discrepancias en diferentes estudios comparativos.³³

La efectividad del IFN beta 1-a de aplicación subcutánea (SC) (Rebif®; Serono International SA, Geneva, Switzerland) se ha evaluado en los estudios con nivel de evidencia I,³⁴⁻³⁶ y con aparente mejor efecto sobre la presentación IM del mismo IFN en otro estudio y la continuación del mismo.^{37,38} Este efecto benéfico estriba en la disminución del número de brotes de EM, disminución de la actividad de las lesiones por IRM,³⁹ la acumulación de nueva carga lesional y la progresión de la discapacidad. Los datos a largo plazo también demuestran que el IFN beta 1-a de aplicación SC, ya sea en dosis de 22 µg como de 44 µg tres veces por semana, mantienen estos beneficios clínicos en forma proporcional a la dosis^{34,36} y que a mayor frecuencia de administración, es decir, tres veces a la semana, a la máxima dosis disponible de 44 µg, se

obtiene mayor beneficio clínico que con dosis menores.^{34,36} También se documenta un efecto benéfico en la progresión de la enfermedad en los pacientes que tenían síndromes neurológicos unifocales o multifocales aislados y lesiones de la sustancia blanca en la secuencia T2 de IRM que posteriormente desarrollaron EM clínicamente definida, según los criterios de Poser.¹¹

Los datos de seguridad de los estudios clínicos, la vigilancia poscomercialización y los trabajos publicados se compilaron en un Resumen de Seguridad Integrado (ISS), en agosto de 2001. La mayoría de los datos se obtuvieron de estudios controlados sobre EM, en la mayoría de los casos con pacientes que presentaban EMRR. Los datos obtenidos de esta población (de 17 a 68 años) permitieron obtener un completo conocimiento del perfil de seguridad de este IFN beta 1-a.

Las reacciones medicamentosas adversas más frecuentes se dividieron en cuatro categorías principales: trastornos en el sitio de aplicación, síntomas similares a la influenza, disfunción hepática y citopenias. Estos eventos habitualmente se producen durante los primeros seis meses de tratamiento, en general son leves y se resuelven espontáneamente cuando se continúa con la administración del medicamento, aunque puede ser necesario disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.^{40,41}

Los estudios antes comentados se realizaron en Estados Unidos y Europa, con pocas referencias en Latinoamérica y nuestro país, siendo estos artículos de revisión de la utilidad terapéutica de los IFNs usados en Neurología⁴² y del costo de los mismos.⁴³ Dentro de los que evalúan la efectividad del IFN en el tratamiento de la EM hallamos uno en Cuba que valora el efecto del IFN beta como parte del tratamiento, sin tener adecuadas bases que sustenten su utilización;⁴⁴ uno en México en donde se utiliza IFN beta 1-a de 44 µg en 19 pacientes, con EMRR en donde reporta mejoría en la escala EDSS, del número de brotes y de las lesiones en IRM; con diferencia significativa en éstos entre mujeres y varones;⁴⁵ y otro en donde se evaluó el efecto del uso del IFN beta 1-b en 30 pacientes del noreste de México con diagnóstico de EM, encontrando disminución del número de brotes y de la progresión de la enfermedad.⁴⁶

JUSTIFICACIÓN

Nuestra institución no disponía de tratamientos inmunomoduladores para EM, aunque sí de inmunosupresores y de esteroides, que se manejaban para el tratamiento a largo plazo y para el del brote, respectivamente. Cuando se introdujo el primer tipo de interferón al cuadro básico, fue IFN beta 1-a de 6 millones de unidades, aplicación subcutánea tres

veces a la semana, que poco tiempo después se cambió a 12 millones de unidades con el mismo método de aplicación. Iniciamos su uso en 1999 en casos de EMRR clínicamente definida y con IRM característica, de acuerdo con los criterios de Paty²⁵ y Fazekas.²⁶

A partir de 2003 disponemos de IFN beta 1-a de 6 millones U para aplicación intramuscular una vez a la semana y desde este año, del IFN beta 1-b 8 millones U para aplicación subcutánea cada 3er. día. Dado el alto costo de este tipo de tratamientos, decidimos realizar el presente estudio para evaluar su utilidad, pero lo hicimos solamente con el tratamiento que tiene más años de aplicación en nuestro servicio para poder comparar la curva de evolución de la enfermedad antes y después de un mínimo de un año de tratamiento. No tenemos aún suficiente tiempo de tratamiento con los demás interferones, que serán también objeto de evaluación en un futuro. Aunque la literatura al respecto menciona evaluar la evolución a través de IRM, no incluimos esta variable debido a la falta de disponibilidad de este estudio de manera subsecuente en muchos de nuestros pacientes, motivo por el que el trabajo se enfocó en la evaluación del grado de discapacidad y del número de brotes antes y después del tratamiento. Como medidas de la efectividad terapéutica del interferón beta 1-a de aplicación subcutánea de 12 millones U (44 µg) tres veces por semana en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida con una resonancia magnética que confirmó el diagnóstico.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio es comparar la tasa de recaídas o brotes previa al uso de IFN con la que han tenido posterior a su uso; y el secundario es evaluar la discapacidad que presentan estos pacientes antes y después del tratamiento, utilizando la escala EDSS, así como detectar si hay diferencias significativas de la respuesta al tratamiento entre el grupo de mayor y el de menor escala de discapacidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y abierto.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de EM remitente-recurrente, clínicamente definida, de acuerdo con los criterios de Poser¹¹ y con lesiones en IRM que cumplían los criterios de Paty,²⁴ y que posteriormente cumplían los criterios de McDonald¹² atendidos en el Servicio de Neurología de este Centro Médico desde 1990 hasta 2005, todos ellos tratados con IFN beta 1-a SC de 44 µg por lo menos por un año, y en seguimiento en este servicio por el mismo lapso mínimo, con un rango de

edad al inicio de los síntomas de 16 a 60 años. Evaluamos el número de brotes que presentaban por año y la discapacidad, con base en la escala EDSS de Kurtzke, antes y después del inicio del tratamiento. Se excluyeron aquellos que tuvieron tratamiento previo con IFN, los que tenían un padecimiento neurológico que condicionaría deficiencias funcionales importantes, los que tuvieron efectos adversos severos del IFN, catalogándose como tales la hepatotoxicidad, la disminución del conteo celular en la biometría hemática y anafilaxia; así como aquellos que tuvieron una aplicación irregular del IFN y a los pacientes cuyos expedientes carecían de los datos suficientes a evaluar.

Dividimos a los pacientes en tres grupos, de acuerdo con el tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento, más de un año y cinco o menos años, más de cinco y menos de diez años, y los de más de diez años de evolución previa al inicio del tratamiento. Definimos recaída o brote de la EM como el empeoramiento de los déficit neurológicos o la aparición de nuevos datos que persisten por lo menos 24 horas en ausencia de fiebre o elevación de temperatura. La diferencia del tiempo entre un ataque y otro se definió en 30 días.

Durante los brotes se dio manejo con metilprednisolona IV, 1 g cada 24 horas por tres a cinco aplicaciones.

Para realizar el trabajo estadístico se emplearon el programa STATISTICA®. Se obtuvieron los datos descriptivos y se usó la prueba pareada de Wilcoxon para la comparación de las medianas.

RESULTADOS

Encontramos 81 pacientes candidatos para la revisión de expediente para este estudio, de los cuales se excluyeron seis expedientes por no tener la información completa requerida para el estudio, seis pacientes por tener una evolución secundariamente progresiva, cuatro pacientes tenían menos de un año de tratamiento con IFN, uno tenía menos de un año de seguimiento en este servicio, un paciente tenía eventos vasculares cerebrales que causaban

déficit neurológicos, una paciente suspendió el tratamiento por embarazo y tres por causarles hepatotoxicidad. Siete expedientes no fueron encontrados en el archivo clínico.

Incluimos 53 pacientes, 18 hombres (32.7%) y 35 mujeres (67.3%). En el primer grupo se incluyeron 15 pacientes (siete hombres y ocho mujeres), en el segundo grupo 19 pacientes (siete hombres y 12 mujeres) y en el tercer grupo 19 pacientes (cuatro hombres y 15 mujeres), con una relación hombre:mujer 1:1.14 en el grupo 1, 1:1.71 en el grupo 2 y 1:3.75 en el grupo 3, con diagnóstico de EM recurrente-remitente, todos ellos con IRM para apoyar el diagnóstico, con edad de inicio de los síntomas entre 23 y 59 años (mediana 33 años) en el grupo 1, de 22 a 52 años (mediana 34 años) en el grupo 2, y de 16 a 41 años (mediana 26 años) en el grupo 3.

La mediana del tiempo de evolución en el grupo 1 fue de cuatro años (percentilas 25 y 75 = 2 y 5), en el grupo 2 fue de siete años (percentilas 25 y 75 = 7 y 9), y en el grupo 3 de 15 años (percentilas 25 y 75 = 12 y 23).

Los principales síntomas fueron motores en 35 pacientes (67.3%), sensitivos en el mismo número, disminución de la agudeza visual, catalogadas como neuritis óptica, en 27 de los casos (51.9%) y síndrome cerebeloso en 24 de ellos (46.2%); como se aprecia en la figura 1.

Los pacientes del grupo 1 tuvieron una mediana en el tiempo de tratamiento de tres años (percentilas 25 y 75 = 1 y 4), en el grupo 2 fue de cuatro años (percentilas 25 y 75 = 3 y 5), y en el grupo 3 de cuatro años (percentilas 25 y 75 = 3 y 5).

La valoración de EDSS inicial en el grupo 1 tuvo una mediana de 1 (percentilas 25 y 75 = 1 y 2.5), en el grupo 2 fue de 1.5 (percentilas 25 y 75 = 1 y 4) y de 3 (percentilas 25 y 75 = 1.5 y 6) en el grupo 3. Posterior al tratamiento el EDSS para el grupo 1 tuvo una mediana de 1 (percentilas 25 y 75 = 1 y 2.5), para el grupo 2 fue de 1 (percentilas 25 y 75 = 1 y 4) y para el grupo 3 de 4 (percentilas 25 y 75 = 1.5 y 6.5).

La diferencia en la escala EDSS antes y después del tratamiento no fue significativa en ninguno de los grupos ($p \geq 0.05$) (Tabla 1).

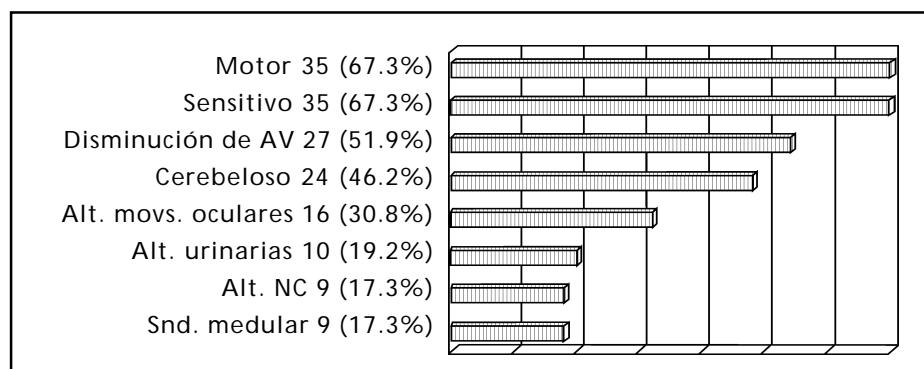


Figura 1. Distribución general de la sintomatología de inicio.

Tabla 1
Comparación de la escala EDSS y los brotes por año antes y después del inicio del tratamiento en los tres grupos.
En la escala de discapacidad no se observa diferencia importante, mientras que se encuentra una disminución significativa en el número de brotes por año en los tres grupos

EDSS	Pretratamiento*	Postratamiento*	p
Grupo 1	1 (1-2.5)	1 (1-2.5)	NS
Grupo 2	1.5 (1-4)	1 (1-4)	NS
Grupo 3	3 (1.5-6)	4 (1.5-6.5)	NS
Brotes/año			
Grupo 1	3 (1-4)	0 (0-1)	< 0.005
Grupo 2	3 (2-4)	0 (0-1)	< 0.0005
Grupo 3	4 (3-6)	1 (0-2)	< 0.005

* Mediana y percentiles 25 y 75.

La comparación entre el EDSS inicial y el posterior al tratamiento se muestra en la figura 2.

El número de brotes por año antes de iniciar el tratamiento en el grupo 1 tuvo una mediana de 3 (percentilas 25 y 75 = 1 y 4), en el grupo 2 de 3 (percentilas 25 y 75 = 2 y 4), y en el grupo 3 de 4 (percentilas 25 y 75 = 3 y 6).

La relación brotes por año posterior al inicio del tratamiento tuvo una mediana de 0 (percentilas 25 y 75 = 0 y 1) para el grupo 1, de 0 (percentilas 25 y 75 = 0 y 1) para el grupo 2, y de 1 (percentilas 25 y 75 = 0 y 2) para el grupo 3.

La diferencia entre el número de brotes por año antes y después del tratamiento fue significativa en los tres grupos (grupo 1 $p \leq 0.005$, grupo 2 $p \leq 0.0005$ y grupo 3 $p \leq 0.005$) (Tabla 1 y Figura 3).

De acuerdo con lo anterior, el número de brotes por año disminuyó en todos los pacientes, siendo de 96.16% en los que tuvieron un valor inicial de EDSS menor a 2 puntos, de 76.95% en los que la puntuación inicial fue de 2 a 4, de 75.39% en los casos con valores entre 4.5 y 6.0 de la escala y de 93.28% en los pacientes con puntaje superior a 6.0 del EDSS.

DISCUSIÓN

Los reportes de los estudios clínicos muestran que el uso de IFN beta 1-a disminuye la progresión de la enfermedad, el número de brotes y el tamaño de las lesiones desmielinizantes en los estudios de IRM.

En los estudios con evidencia tipo I, que comparan la efectividad del IFN beta 1-a SC a dosis de seis millones U y 12 millones U contra placebo, están los estudios PRISMS, en donde incluyeron 560 pacientes con diagnóstico de EMRR de 22 centros de Europa, Canadá y Australia, con edad promedio de 36 años y un porcentaje de mujeres de 65 a 78%, con un puntaje en la escala EDSS menor de 5.0, los cuales tuvieron por lo menos dos brotes en los dos

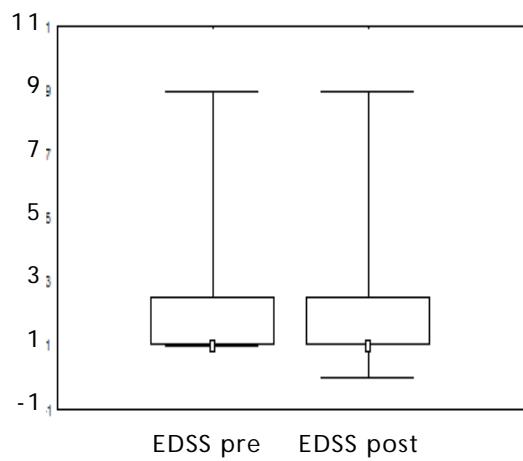
últimos años previo al inicio del tratamiento. A la evaluación en los dos años siguientes se encontró una disminución significativa del número de brotes respecto al grupo placebo, siendo mayor en el grupo de 12 millones de unidades (32%), con una disminución de 78% de la actividad de las lesiones por IRM y una disminución en la escala de EDSS de 30%.³⁴⁻³⁶ En este estudio se demuestra que el IFN beta tiene un efecto benéfico comparado con el placebo sobre la progresión de la enfermedad y el número de brotes, que, al parecer, es dosis dependiente, con una disminución de los brotes menor a la encontrada en nuestro estudio y con una disminución más relevante en la escala de discapacidad. También reportan como parte de los efectos benéficos la disminución de las lesiones activas por IRM. En el PRISMS-4 incluyen a pacientes que anteriormente habían suspendido el tratamiento, encontrando que esta suspensión aumentó el número de recaídas durante este periodo.³⁶

De los estudios descritos en México están los realizados por León y cols.⁴⁵ y por Rangel y cols.⁴⁶

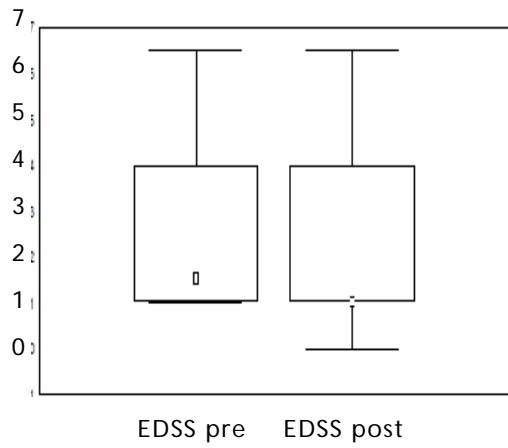
León y cols. describen, en un estudio prospectivo y longitudinal, a 19 pacientes con diagnóstico de EMRR, con edad media de inicio de 29.85 años, con una relación hombre:mujer de 1:2.8 con un tiempo de evolución previo al tratamiento de 48.84 ± 50.6 meses y una puntuación en la EDSS de 2.14 a 4. Éstos tuvieron un promedio de 2.7 brotes al año previo al inicio del tratamiento, en comparación al año de iniciado éste, que fue de 1.94. Describen un aumento estadísticamente significativo de la EDSS durante el brote y posterior a éste durante el tratamiento, así como en el número de los brotes, siendo más importante en las mujeres que los hombres.⁴⁵

Rangel y cols. hicieron un estudio retrospectivo y descriptivo de 30 pacientes con diagnóstico de EMRR, 73% mujeres, relación hombre:mujer 1:2.75, en tratamiento con IFN beta 1-b SC tres veces por

Grupo 1



Grupo 2



Grupo 3

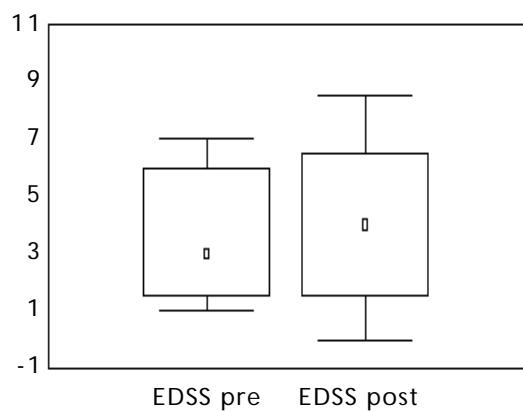
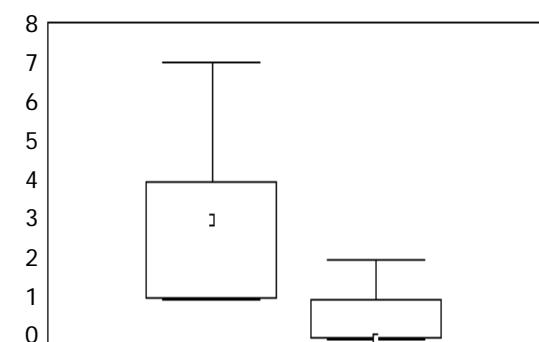


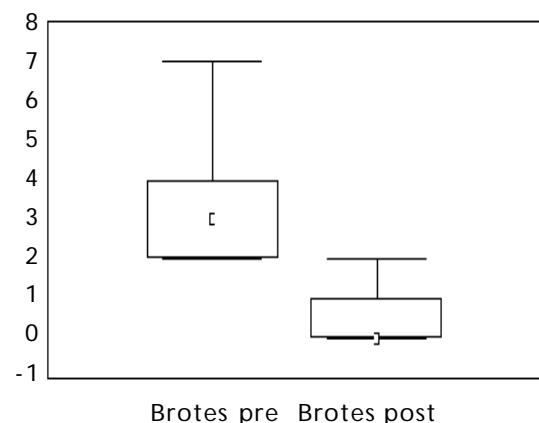
Figura 2. Comparación de las medianas del EDSS antes y después del inicio del tratamiento en los tres grupos, donde se observa que no existe una diferencia importante.

semana, con una edad promedio de inicio de los síntomas de 37 años, la escala EDSS estuvo entre 1 y 7 (76.6% < 3) previo al inicio del tratamiento, con recaídas entre 3 y 17. Posterior al inicio del tratamiento encontraron disminución en la escala EDSS

Grupo 1



Grupo 2



Grupo 3

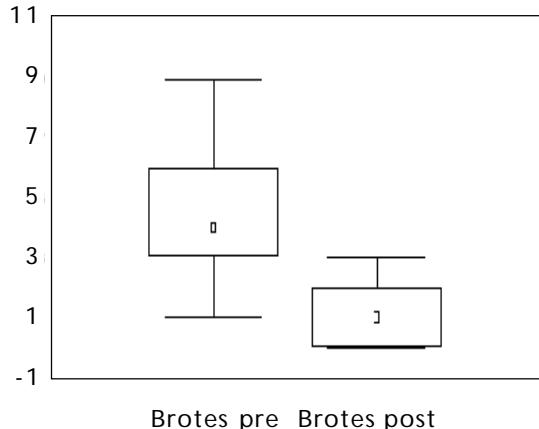


Figura 3. Comparación de las medianas de los brotes por año antes y después del inicio del tratamiento en los tres grupos. Se aprecia una disminución significativa en el número de brotes/año posterior al inicio del tratamiento.

en 16 pacientes y estabilidad en 10, con una disminución del número de brotes en 11 pacientes, permaneciendo cinco sin cambios.⁴⁶

En ambos estudios realizados la muestra es pequeña, pero tienen resultados similares a los re-

portados en estudios de mayor muestra poblacional.

En nuestro estudio la muestra es mayor; con una edad de inicio similar, con una relación entre hombres y mujeres menor a la que éstos reportan y una edad de inicio dentro del mismo rango. La puntuación EDSS inicial es baja en la mayoría de los pacientes, estando la mayor parte por debajo de 3.0. Nosotros reportamos a más del 70% con EDSS < 4 previo al inicio del tratamiento. Ambos estudios tienen disminución en la escala de discapacidad, lo cual no encontramos en nuestro estudio, pero sí una estabilización de la enfermedad. El número de brotes es menor en nuestro estudio que lo reportado en los anteriores, lo cual puede tener relación con un mayor tiempo de seguimiento, ya que tenemos alrededor del 71% con seguimiento igual o mayor a tres años.

En el estudio realizado encontramos una distribución por sexo similar a la reportada, con una relación 1:2 entre hombres y mujeres; la distribución por edad engloba al 75% de los pacientes entre los 20 y los 40 años. Los datos demográficos de la población que estudiamos no difieren de los reportados en otros estudios al igual que la sintomatología.

Hay una relación directa entre la discapacidad registrada por EDSS y el tiempo de evolución de la enfermedad previo al inicio del tratamiento, siendo más severa cuanto más tiempo de evolución se tenía, por lo cual es deseable hacer un diagnóstico lo más tempranamente posible para ofrecer el tratamiento oportuno.

En nuestros pacientes la escala de discapacidad EDSS se mantuvo estable en todos los pacientes. La discapacidad no disminuyó, como lo que se ha encontrado en estudios previos, pero tampoco progresó como es esperable por la historia natural de la enfermedad, por lo que esta estabilización se considera un buen efecto del tratamiento.

La reducción de brotes por año fue significativa en los tres grupos, superior a la reportada en otros estudios con menor tiempo de seguimiento. En nuestro estudio el seguimiento fue más prolongado, en promedio de 3.5 años, con 71.1% de los casos en vigilancia por más de tres años, por lo que se debe de tener un seguimiento a largo plazo para verificar un beneficio agregado del IFN. No encontramos diferencias importantes en la reducción del número de brotes por año en relación al tiempo de evolución de la EM previo al inicio del tratamiento, pero sí en la escala de discapacidad, por lo que es aconsejable el diagnóstico temprano.

La utilización de IFN beta 1-a SC disminuye la progresión de la enfermedad y el número de brotes; su efecto benéfico fue comprobado en nuestra población, como lo reportado mundialmente y en los estudios realizados en México.

Los pacientes refirieron molestias tolerables con la aplicación del tratamiento. Aunque no incluimos en esta revisión a los pacientes cuyo tratamiento se suspendió tempranamente por hepatotoxicidad, vale la pena mencionarla, pues fueron tres pacientes de 81 que están recibiendo el tratamiento (3.7%).

Uno de los datos que hubiese sido importante valorar es el efecto del tratamiento con IFN beta 1-a sobre las lesiones y su actividad por IRM, pero no fue posible hacer esa comparación debido a que no todos nuestros pacientes cuentan con IRM de control.

Conclusiones

- La discapacidad medida por la EDSS es mayor cuanto mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad previo al inicio del tratamiento, pero se mantiene estable con el uso de IFN beta 1-a SC de 12 millones U.
- Los brotes/año en casos de EMRR disminuyen significativamente con el uso del tratamiento independientemente del tiempo de evolución previo al inicio del tratamiento.
- Los resultados de nuestro estudio muestran el efecto benéfico del IFN beta 1-a, lo cual ya estaba plenamente demostrado; sin embargo, tenemos una mayor disminución del número de brotes en comparación con otros estudios, y una progresión limitada de la EDSS, la cual tiende a mantenerse estable, por lo que dada la curva de evolución natural de la enfermedad, consideramos esta estabilidad como un dato de buen efecto del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Blevins G, Martin R. Future immunotherapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2003; 23: 147-58.
2. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural History of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38.
3. Polman CH, Uitdehaag BM. Regular Review: Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2000; 321: 490-4.
4. Rivera OVM. En: Núñez Orozco L (ed.). *El manejo integral de la esclerosis múltiple*. 1a. Ed. Editorial Prado. 2003.
5. McDonald WI. The history of multiple sclerosis. In: Cook SD (ed.). *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd. Ed. Ed. Marcel Dekker, Inc.; 2001, p. 1-14.
6. García-Pedroza F. Neuroepidemiología de la esclerosis múltiple. En: Núñez OL. *El manejo integral de la esclerosis múltiple*. 1a. Ed. Editorial Prado; 2003, p. 7-18.
7. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1970; 23: 451.
8. Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Stoop L. Multiple Sclerosis in Mexico. Epidemiology and clinical funding at the National Institute of Neurology and Neurosurgery (Mexico). *Neurología (España)* 1996; 11: 170-3.
9. González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.

10. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurlant LT, Kurtzke JF, McDowell F. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Med* 1965; 122: 552-66.
11. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
12. McDonald WI, Compston A, Edan G, 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.
13. Rice GP. The Genetic epidemiology of Multiple Sclerosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 28-37.
14. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faeroe Islands: transmission across four epidemics. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 321-5.
15. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1st. Ed. Ed. Professional Communications Inc.; 2002.
16. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical Progress: Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343(13): 938-52.
17. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
18. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-9.
19. Lucchinetti C, Brueck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 259-69.
20. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, et al. Activated human T cells, B cells and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vitro and in brain lesions: a neuroprotective role for inflammation? *J Exp Med* 1999; 189: 865-70.
21. Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP. Merritt's Neurology. 10th Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000, p. 773-92.
22. Coyle PK. Multiple sclerosis clinical variants and differential diagnosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 38-73.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
24. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: a perspective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-5.
25. Fasekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria of increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-55.
26. Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
27. Kurtzke FJ. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Baker's Clinical Neurology on CD-ROM. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
28. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 4): S3-S9.
29. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3: 397-401.
30. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682-9.
31. Wandinger KP, Sturzebecher CS, Bielekova B, et al. Complex immunomodulatory effects of interferon beta in multiple sclerosis includes the upregulation of T helper 1-associated marker genes. *Ann Neurol* 2001; 50: 349-57.
32. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, et al. Interferon beta results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446-8.
33. Goodin DS, Frohman EM, Garmann Jr. GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
34. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-504.
35. Li DKB, Paty DW, PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 197-206.
36. PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-b-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12): 1628-36.
37. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al., for the EVIDENCE (Evidence of interferon dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group*Randomized, comparative study of interferon B-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-506.
38. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. For the EVIDENCE (Evidence of interferon dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. Enhanced Benefit of Increasing Interferon Beta-1a Dose and Frequency in Relapsing Multiple Sclerosis. The EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 785-92.
39. Freedman MS. Dose-dependent clinical and magnetic resonance imaging efficacy of interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44(6): 922. Ref Type: Abstract.
40. Rudick R, Simonian N, Alam J, Campion M, Scaramucci J, Jones W, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1266-72.

41. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. *Neurology* 1996; 47: 889-94.
42. Aguilar RF. Interferones en Neurología. *Rev Invest Clin* 2000; 52(6): 665-79.
43. Gonorazky SE. Tratamiento de esclerosis múltiple con interferón beta y acetato de glatiramer: evaluación del costo relacionado a la eficacia en Argentina. *Rev Neurol Arg* 2002; 27: 24-9.
44. Cabrera-Gómez JA, López-Saura P. Interferón alfa en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Actualización y experiencia en Cuba. *Rev Neurol* 1999; 28: 849-58.
45. León C, Violante A, Arriada N, Santana HR, Corona T. El interferón beta 1-a en el tratamiento de la esclerosis múltiple con curso remitente recurrente. Primera descripción en una población mexicana. *Rev Neurol* 2000; 31(11): 1019-22.
46. Rangel Guerra R, Muñoz Landeros C. Experiencia Clínica con Interferón beta 1-b en 30 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en el noreste de México. *Medicina Universitaria* 2004; 6(24): 182-7.

