

11233



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

**EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE EN
TRATAMIENTO CON INTERFERÓN BETA 1A DE 12
MILLONES DE UNIDADES**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA CLÍNICA DE ADULTOS**

PRESENTA:
DR. MANUEL C. PORRAS BETANCOURT
Carlos.

ASESOR DE TESIS:
DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO

**MÉXICO, D.F.
SEPTIEMBRE DEL 2005**

0349525



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Registro 77-2005

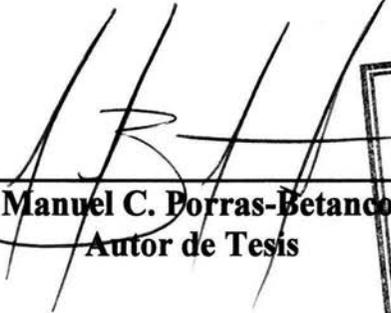
HOJA DE FIRMAS



Dra. Lilia Núñez Orozco
Asesora de Tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dr. Manuel C. Porras-Betancourt
Autor de Tesis

I.S.S.S.T.E
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
SET. 9 2005 *
SUBDIRECCION DE REGULACION
Y ATENCION HOSPITALARIA
ENTRADA



Dra. Lilia Núñez Orozco
Profesora Titular
Jefa del Servicio de Neurología Clínica de Adultos

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirección de Enseñanza e Investigación

A mi familia:

de quienes recibí la enseñanza más importante: aprender a aprender;
quienes me mostraron que el verdadero logro es el camino y no la meta,
que lo único que se necesita para volar es tener un cielo encima
y que al llegar a la cima de la montaña se puede seguir subiendo.

A Nidia:

la más duradera, más ferviente y más adecuada inspiración,
el perfecto resumen de lo que quise, quiero y querré.

A mis maestros:

que me mostraron que la verdadera filosofía
se encuentra más en las acciones que en las palabras.

A mis compañeros:

de quienes entendí que mi derecho a
aprender es también mi obligación de enseñar.

ॐ नमो भगवते वासुदेवाय

Post tenebras spero lucem...

Índice

I	Resumen	4
II	<i>Abstract</i>	5
III	Introducción	6
IV	Material y Métodos	16
V	Resultados	16
VI	Discusión	22
VII	Conclusiones	24
VIII	Bibliografía	25
IX	Anexo	29

Resumen

“Evaluación de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente en tratamiento con Interferón beta 1-a de 12 millones de unidades”

Manuel C. Porras Betancourt, Servicio de Neurología. CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE.

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 β . **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 y que reciben IFN β 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 52 pacientes del Servicio de Neurología atendidos entre 1990 y 2005, 17 hombres y 35 mujeres, con relación hombre:mujer de 1:2, de entre 16 y 59 años (media 31.44) con diagnóstico de EMRR con evolución previa al tratamiento de 6 meses a 26 años (media 6.27) y puntuación inicial de EDSS de 1.0 a 9.0. Se aplicó Interferón β 1-a de 12 millones U 3 veces por semana durante un promedio de 3.519 años. El promedio de brotes/año pretratamiento fue de 1.5 y de 0.1656 posterior a este ($p = <0.0001$). 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, pero traduce estabilidad del padecimiento. **Conclusión.** El interferón β 1-a de 12 millones U es útil en la disminución de los brotes y en la estabilización de la progresión de la enfermedad.

Abstract

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

Manuel C. Porrás-Betancourt; Neurology Service, National Medical Center «20 de Noviembre », ISSSTE.

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 52 patients attended at neurology service from 1990 to 2005; 17 men and 35 women, men:women ratio 1:2, 16 to 59 years of age (mean 31.44) with diagnosis of RRMS with a time of progression before treatment between 6 months and 26 years (mean 6.27), and initial disability rate in EDSS between 1.0 and 9.0. Interferon beta 1-a 12 million U three times a week was administered for a mean time of 3.519 years. The burst/year rate before treatment was 1.5, and 0.1656 after ($p = <0.0001$). 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 is 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.

Introducción

Definición e historia.

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 anticuerpos, complemento y mediadores de la respuesta inmune innata¹. Se considera dentro de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas², 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 inicio³.

Se caracteriza por ataques recurrentes multifocales de signos y síntomas neurológicos, con grados variables de recuperación.

La primera descripción patológica de esclerosis múltiple fue hecha por Jean Cruveilhier en 1835, reportando áreas de cicatrices en la médula espinal. Robert Carswell en 1938 describió con dibujos áreas de reblandecimiento y esclerosis de la médula espinal y del tallo cerebral⁴. Valentier, en 1856, reportó periodos de exacerbación y remisión, así como los cambios mentales de este padecimiento; seis años después, Forman describió e ilustró la desmielinización⁵.

En 1868 Jean-Martin Charcot reconoció el compromiso de las vías de sustancia blanca y las manifestaciones clínicas de esta entidad y le da el nombre de *esclerose en plaques*⁴. Posteriormente Joseph Babinski describió detalles histológicos, como los macrófagos conteniendo detritus a lo largo de los axones cuya mielina se había destruido⁵.

La comprensión que se tiene de la esclerosis múltiple aumentó en gran medida durante el siglo XX, interesando a especialistas de varios campos del conocimiento. Marburg, a principios del siglo, describió una forma aguda, rápidamente fatal de esclerosis múltiple, enfatizando la importante degeneración axonal de las lesiones, pero la descripción histológica más completa la hizo

Dawson en 1916, la cual ha tenido pocos agregados hasta la fecha, como podrían ser la remielinización y los cambios inmunopatológicos de las lesiones^{6,7,8,9,10,11}.

El estudio fisiopatológico inició con Charcot, quien dio gran importancia clínica a la desmielinización que encontró, sugiriendo que era debido a bloqueos de la conducción eléctrica. Colmes dedujo que la desmielinización producía un bloqueo de la conducción, lo cual se demostró durante la Segunda Guerra Mundial cuando Denny-Brown y Brenner probaron que mediante una compresión crónica de un nervio se puede producir desmielinización.



Jean-Martin Charcot (A) y Joseph Fracois Felix Babinski (B)

En los 60, se demostró experimentalmente el bloqueo de la conducción en fibras desmielinizadas, con hallazgos similares en el sistema nervioso central¹², con transmisión intermitente e irregular de los impulsos eléctricos. Esto se encontró relacionado con un mayor número de canales de sodio expuestos, lo que es similar a lo encontrado en las fibras dañadas en la esclerosis múltiple¹³. Bunge en 1961 demostró la remielinización y su relación con el restablecimiento de la conducción⁵.

Etiología

La etiología de la EM parece mal definida, así como la susceptibilidad genética y la interacción con el medio ambiente. Aunque Eichorst ya sugería un factor genético desde hace un siglo, se sabe poco sobre el gen involucrado¹⁴, proponiendo a los relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) del haplotipo DR2, DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 como los principales¹⁵. La concordancia entre gemelos idénticos es del 25%, comparado con los dicigóticos, que es del 3-5%, lo cual apoya la idea de que influyen los factores ambientales¹⁶. También el riesgo relativo entre parientes varía, siendo más elevado para las hermanas (5%) y hermanos (4%), que para primos (1%) y sobrinos (2%)¹⁶, encontrando que hay un riesgo del 20% de que un paciente con EM tenga un pariente con la misma enfermedad¹⁷.

También se ha hecho un estudio exhaustivo para encontrar a los factores ambientales involucrados en esta entidad, con controversias de los hallazgos al respecto¹⁶. Se ha encontrado un gradiente de norte a sur en la prevalencia de la esclerosis múltiple en el hemisferio norte, y un gradiente sur a norte en el hemisferio sur, que sugiere fuertemente un efecto de la latitud sobre este padecimiento, tal vez en relación de la incidencia de los rayos solares sobre estas regiones.

Debido a que se encuentran títulos elevados de varios agentes en el LCR de los pacientes con EM¹⁸ se han postulado a varios virus y bacterias como potenciales causales de la EM, encontrando entre otros a los adenovirus, coronavirus, citomegalovirus, virus Ebstein Barr, HHV-6, HTLV-1 y 2, virus del Herpes simple tipo 1, VIH, sarampión, virus de la parotiditis, papovavirus, parainfluenza, rabia, diversos retrovirus, rubéola, virus simiano 5, virus SMON-like, agente asociado a EM, y algunas bacterias con *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Epidemiología

Las tasas de prevalencia varían, desde 2-3/100,000 hab. en Japón a 258/100,000 hab. en las Islas Shetland y Orkney, siendo en EE. UU. de 57.8/100,000 hab.¹⁹. En México 1.6/100,000 hab. en 1970, sobre una población de trabajadores del estado²⁰, con un aparente incremento gradual hasta 1993 de 10 a 13 veces^{21,22}. La variación de los datos en México^{21,23,24} se considera como debida al mestizaje, pero en el estudio multicéntrico hecho por la Dra. Velázquez et al en México a 337 pacientes, la mayor parte de los casos son mestizos, menos del 1% tienen padre o madre europeos, originarios de España, Italia y Suiza, y el 2% tienen ancestros originarios de EEUU. La ausencia de casos en indígenas puede atribuirse a su escaso acceso a los sistemas de salud, dado que estos estudios se realizan en centro de atención médica²³. Se está realizando un estudio en población huichola cuyos resultados están pendientes de publicación.

Debido a que los criterios diagnósticos siguen evolucionando de ser inicialmente clínicos como los de Schumacher²⁵ y Poser²⁶, a los actuales de McDonald²⁷ (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 prevalencia¹⁶. 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^{16,19}; y sus hijos rápidamente adoptan este patrón del país receptor³⁷. Sin embargo, varias poblaciones que viven en países de alto riesgo continúan teniendo baja incidencia, lo que podría dar la idea de que la distribución geográfica puede representar sólo los patrones de migración de la población susceptible¹⁶.

Se han reportado epidemias de esclerosis múltiple (eg, Key West, Florida; Henribourg, Saskatchewan; Colchester County, Nueva Escocia; Hordaland, Noruega; Orange County, California), sin que se haya detectado el detonador de estas, 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 responsable²⁹.

En todos los estudios epidemiológicos se ha encontrado que la EM es más común en mujeres, con una relación 2:1¹⁵, entre los 15 y 50 años, con una edad media de 30 años¹⁹.

Fisiopatología

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 calibre³⁰. 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^{30,31,32}.

La respuesta inmune es principalmente por linfocitos T, con escasas células B y plasmáticas, con activación de macrófagos y de la microglia. Esto es similar a lo encontrado en la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE), con una respuesta mediada por linfocitos T cooperadores con respuesta Th1³³. La activación de los linfocitos T ocurre como respuesta al reconocimiento de un antígeno presentado en el complejo HLA clase II, lo que causa la liberación de sustancias coestimuladoras que interactúan con los linfocitos. Los linfocitos activados proliferan y se diferencian en los efectos que producen, que se dividen en dos tipos, los cooperadores (Th) y los citotóxicos. Los primeros los podemos dividir en dos tipos: Th1 y Th2. Los Th1 liberan citocinas inflamatorias que activan a los macrófagos que median la destrucción de la mielina. Los Th2 secretan citocinas antiinflamatorias y estimulan

a los linfocitos B para producir anticuerpos³⁴. Los linfocitos Th1 aumentan la liberación de IL10⁴⁹, IL2, γ IFN y TNF- α ³³, e inhiben la de IL12 por los leucocitos mononucleares en la sangre periférica³⁴, también causan un aumento en los receptores de ciertas citocinas en la membrana celular de las células inmunitarias, como son CCR5 y CXCR3, siendo más importante su expresión en las zonas afectadas; los receptores para α citocinas, IP-10 y Mig se expresan predominantemente en los macrófagos y astrocitos reactivos dentro de las lesiones activas³⁴. También se encuentra un mayor rango de migración mediada por citocinas (RANTES y MIP-1a). La mayor respuesta Th1 y la inhibición de la Th2 conlleva a una mayor acción de los linfocitos CD8, en relación a la actividad de los CD4, que se correlaciona con un daño axonal más severo³³. Se argumenta que los linfocitos Th2 también pueden contribuir al daño de la mielina, al mediar la producción de anticuerpos contra la Proteína Básica de Mielina (BMP) y la Glucoproteína de la Mielina de Oligodendrocitos (MOG), que son los principales blancos de la respuesta inmune en la EM. Esto también tiene efectos sobre la barrera hematoencefálica (BHE), la cual se hace más permeable.

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^{33,35}. El daño axonal que se presenta en la EM no está bien definido, incluso no se concluye aún si la desmielinización es un prerrequisito para este daño, el cual es más severo en las formas primariamente y secundariamente progresivas de la enfermedad, asociada a una disminución del volumen encefálico por atrofia del mismo.

El mecanismo de lesión en la EM se resume en el esquema 1.

Manifestaciones clínicas

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 déficits motores, sensitivos y cerebelosos; afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas, como se resume en la tabla 1³⁶.

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 misma³⁷. Los síndromes más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejia internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia³⁷.

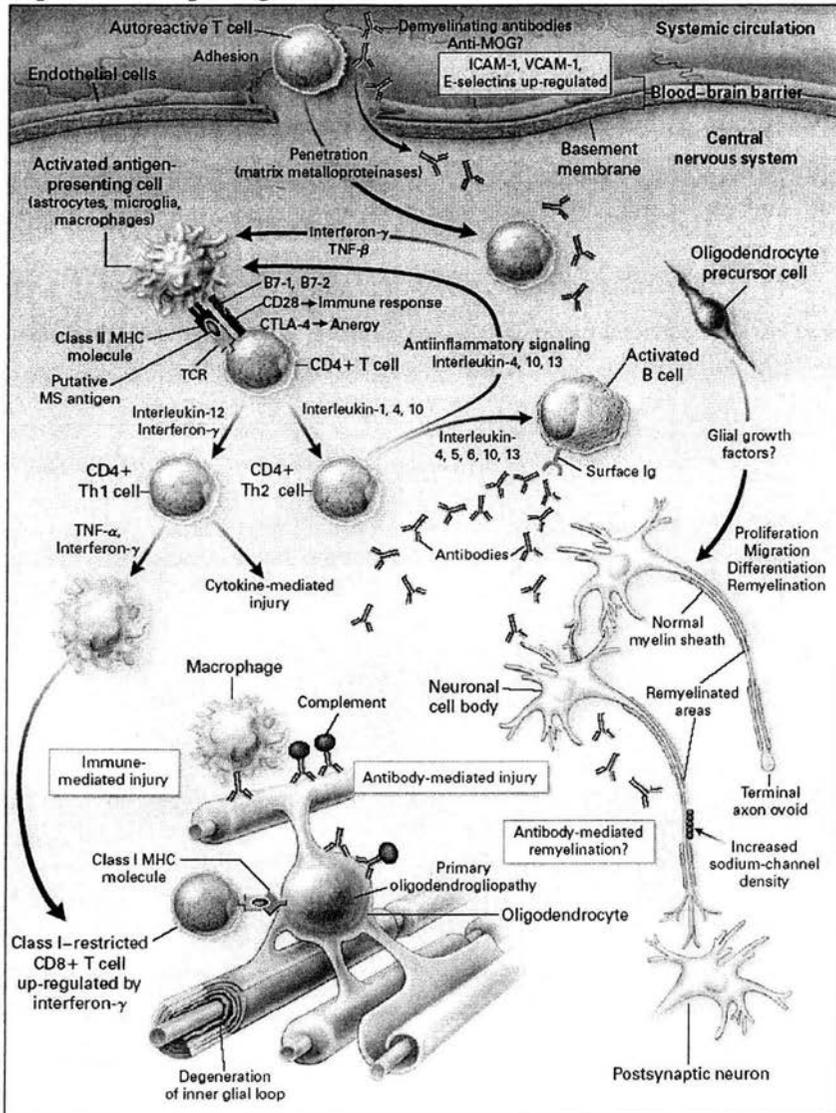
Tabla 2: criterios clínicos de Schumacher para EM

Dos síntomas separados del SNC
Dos ataques separados, con comienzo de los síntomas separados al menos un mes
Los síntomas deben de afectar a la sustancia blanca
Edad de 10 a 50 años (por lo regular de 20 a 40 años)
Déficits objetivos al examen neurológico
Que no se identifique otro trastorno médico que explique el edo. del paciente

Tomado y modificado de: 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.

Los datos inusuales en EM son pacientes varones, que representan del 25 al 30% del total de los pacientes con EM; que se presente en los extremos de la vida (antes de los 10 y después de los 60 años de edad), curso de progresión lenta y que se presente en no caucásicos³⁷.

Esquema 1: fisiopatología de la EM



Tomado de Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical Progress: Multiple Sclerosis. N Eng J Med 2000;343(13):938-952.

Los datos clínicos que orientan a EM son los postulados por Schumacher en 1965²⁵, los cuales aún son útiles para este fin. Estos criterios se presentan en la tabla 2.

La evolución clínica de la EM es variada, describiéndose principalmente cuatro tipos de evoluciones clínicas de la enfermedad; estas son remitente-recurrente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva-recurrente³⁸, como se muestra en el esquema 2.

La variedad remitente-recurrente de EM (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 periodos intercríticos. Esta es la forma más común de presentación de la EM, representando hasta el 85% de los casos.

El brote se define como el empeoramiento de los déficits neurológicos o la aparición de nuevos datos que persisten por lo menos 24 h en ausencia de fiebre o elevación de temperatura³⁹.

La forma primariamente progresiva (EMPP) se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, con mesetas ocasionales y leves periodos de mejoría con un empeoramiento continuo y gradual y mínimas fluctuaciones. Esta es la forma de EM más difícil de diagnosticar³⁹.

La variante secundariamente progresiva de EM (EMSP) se caracteriza por tener una forma remitente recurrente inicial seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales, mínimas remisiones y mesetas. Esta tiene un curso tan prolongado como la EMRR, incluso, el 50% de los pacientes con EMRR progresa a una forma de EMSP que les condiciona brotes cada vez más severos y con mayores secuelas posteriores a cada brote, condicionando gran discapacidad³⁹.

La variedad progresiva recurrente (EMPR) se define como la progresión desde el inicio de la enfermedad con desarrollo de exacerbaciones, con o sin recuperación, y que continúa progresando en los periodos intercríticos. Se considera la forma menos frecuente de EM³⁹.

La evolución de la enfermedad nos orienta sobre el pronóstico, pero en general se considera que es malo a largo plazo, con gran discapacidad durante el padecimiento.

Tabla 1: principales signos y síntomas en EM

SÍNTOMAS	%
Motor	
Debilidad muscular	65-100
Espasticidad	73-100
Alt. de reflejos	62-98
Sensitivas	
Vibración	48-82
Termaalgesia	16-72
Dolor	11-37
Signo de Lhermitte	1-42
Cerebeloso	
Ataxia	37-78
Temblores	36-81
Nistagmo	54-73
Disartria	29-62
Nervios Craneales	
Disminución AV	27-55
Alt. de movs. oculares	18-39
NC V, VII, VIII	5-52
Signos bulbares	9-49
Vértigo	7-27
Autónómicos	
Disfunción vesical	49-93
Disfunción intestinal	39-64
Disfunción sexual	33-59
Sudoración y vasculares	38-43
Psiquiátricos	
Depresión	8-55
Euforia	4-18
Alt. cognitivas	11-59
Misceláneos	
Fatiga	59-85

Modificado de Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP. Merritt's Neurology. 10^a ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000:773-92

Diagnóstico

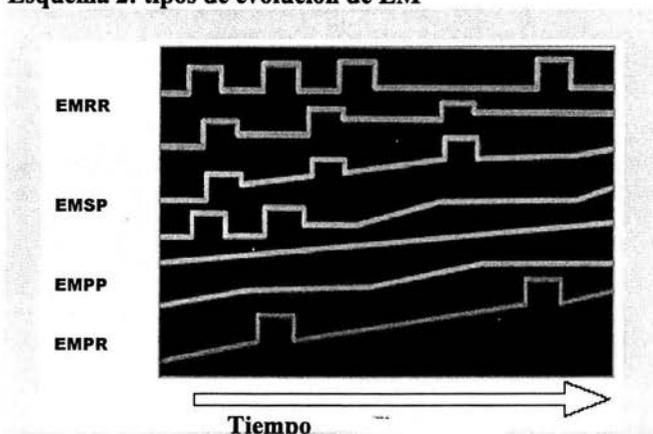
El diagnóstico de EM es difícil, dado que hay que considerar un gran número de padecimientos que cursan con datos similares a esta enfermedad.

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 IRM³⁷. Para evaluar la IRM se aplican diferentes criterios, inicialmente los de Paty⁴⁰ y Fazekas⁴¹ en 1988 y posteriormente los de Barkhof en 1997⁴², quienes describen las características imagenológicas 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 1965²⁵, los de Poser en 1983²⁶, hasta los actualmente utilizados de McDonald desde 2001²⁷. Estos últimos se muestran en el anexo 1.

Esquema 2: tipos de evolución de EM



Tomado y modificado de: Miller AE, Coyle PK. Clinical Features in Multiple Sclerosis. In: Continuum. Multiple Sclerosis. Lippincott Williams & Wilkins 2004;10(6):38-73.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años⁴³. El pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años de edad¹⁹. Durante este transcurso, los pacientes presentan discapacidad física cada vez más severa, impidiéndoles la deambulacion a 15 años del inicio de la enfermedad en la mitad de los casos³. Para evaluar la discapacidad se utiliza la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke, o EDSS (por la siglas en inglés *Expanded Disability Status Scale*), en la cual los valores van desde 0.0, en pacientes asintomáticos y asignológicos, hasta 10.0, que es la muerte por EM. Los pacientes con puntuaciones mayores a 5.0 tienen gran discapacidad que les limita las actividades de la vida diaria⁴⁴.

Tratamiento

Se pueden dividir las formas de tratamiento en tres grandes grupos: el de las exacerbaciones o brotes, las terapias modificadoras de la enfermedad y el tratamiento sintomático. El tratamiento de las exacerbaciones se basa primordialmente en el uso de esteroides y de ACTH, así como plasmaféresis. 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 EE. UU. de cinco fármacos de tres grupos distintos; que son los interferones (β 1-a y 1-b, el primero con dos presentaciones y formas de aplicación); el acetato de glatirámico o copolímero 1 y la mitoxantrona. Los trabajos iniciales publicados con éxito se realizaron en pacientes con EM remitente-recurrente; posteriormente se realizaron estudios en la variedad secundariamente progresiva, con resultados menos satisfactorios⁴⁵.

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

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 α y β , que son producidos principalmente por los fibroblastos y tienen propiedades antiinflamatorias muy intensas. El tipo II de los interferones incluye al interferón γ , 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 β 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 natural⁴⁶. 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.

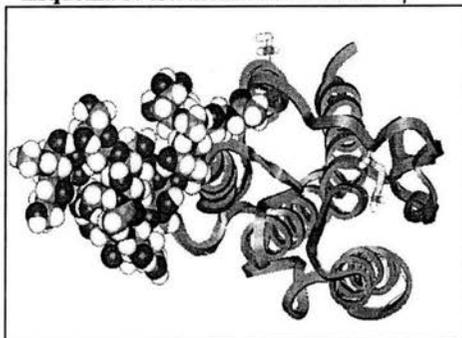
Estos productos tienen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores; por lo que se considera que los IFNs tienen varios mecanismos de acción^{47,48}. Entre estos mecanismos de

acción se postulan la reducción en la activación de las células T, inhibición de los efectos del IFN γ , 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 β puede estimular varios genes cuyos productos son proinflamatorios⁴⁹, 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 SNC⁴⁶. Esto puede tener relación con lo observado en las imágenes de resonancia magnética (IRM) en donde se ve una disminución

Esquema 3: estructura del interferón β



rápida de la captación de gadolinio (Gd) por las lesiones activas⁵⁰, aunque no necesariamente se correlaciona con la respuesta clínica.

Todos estos medicamentos aprobados para el tratamiento EM han demostrado efectividad, con discrepancias en diferentes estudios comparativos⁵¹.

La efectividad del IFN β 1-a de aplicación subcutánea (SC) (Rebif[®]; Sero International SA, Geneva, Switzerland) se ha evaluado en los estudios con nivel de evidencia I^{52,53,54}, y con aparente mejor efecto sobre la presentación IM del mismo IFN en otro estudio y la continuación del mismo^{55,56}. Este efecto benéfico estriba en la disminución del número de brotes de EM, disminución de la actividad de las lesiones por IRM⁵⁷, la acumulación de nueva carga lesional y la progresión de la discapacidad. Los datos a largo plazo también demostraron que el IFN β 1-a de aplicación SC, ya sea en dosis de 22 μ g como de 44 μ g tres veces por semana, mantienen estos beneficios clínicos en forma proporcional a la dosis^{52,54} y que a mayor frecuencia de administración, es decir tres veces a la semana, a la máxima dosis disponible de 44 μ g, se obtiene mayor beneficio clínico que con dosis menores^{52,54}. 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 definida⁵⁸, según los criterios de Poser²⁶.

Los datos de seguridad de los estudios clínicos, la vigilancia post-comercialización 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 β 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^{59,60}.

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 Neurología⁶¹ y del costo de los mismos⁶². 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 α como parte del tratamiento, sin tener adecuadas bases que sustenten su utilización⁶³; uno en México en donde se utiliza IFN β 1-a de 44 μ g 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 estos entre mujeres y varones⁶⁴; y otro en donde se evaluó el efecto del uso del IFN β 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 enfermedad⁶⁵.

Justificación del estudio

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 a los criterios de Paty⁴⁰ y Fazekas⁴¹.

A partir de 2003 disponemos de IFN β 1-a de 6 millones U para aplicación intramuscular una vez a la semana y desde este año, del IFN β 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 β 1-a de aplicación subcutánea de 12 millones U (44 μ g) tres veces por semana en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida con una resonancia magnética que confirmó el diagnóstico.

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 a los criterios de Poser²⁶ y con lesiones en IRM que cumplieran los criterios de Paty⁴⁰; y que posteriormente cumplieran los criterios de McDonald atendidos en el servicio de Neurología de este Centro Médico desde 1990 hasta 2005, todos ellos tratados con IFN β 1-a SC de 44 μ g por lo menos por un año, y en seguimiento en este servicio por el mismo lapso; 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 condicionara 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.

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.

Definimos recaída o brote de la EM como el empeoramiento de los déficits neurológicos o la aparición de nuevos datos que persisten por lo menos 24 h 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 3 a 5 aplicaciones.

Para realizar el trabajo estadístico se emplearon los programas SPSS 12.0 (2003) y STATISTICA (1998). Se obtuvieron los datos descriptivos y, para determinar la validez estadística, se usó la prueba pareada de Wilcoxon.

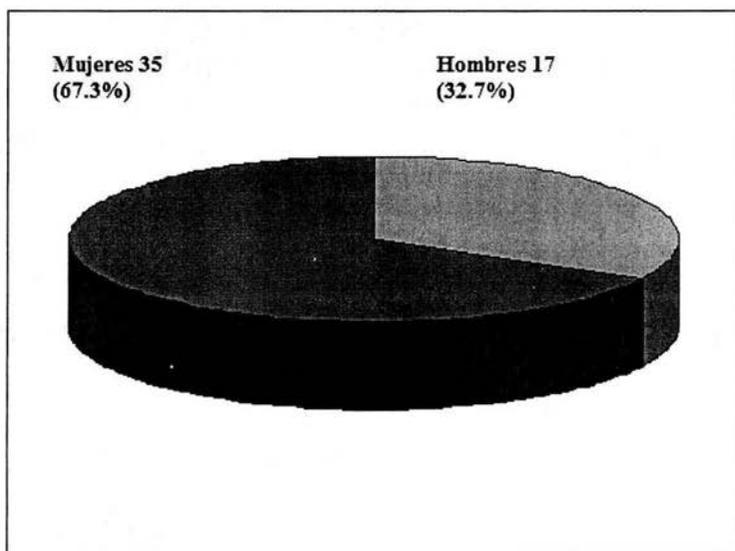
Resultados:

Encontramos 81 pacientes candidatos para la revisión de expediente para este estudio, de los cuales se excluyeron 6 expedientes por no tener la información completa requerida para el estudio, 6 pacientes por tener una evolución secundariamente progresiva, 4 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 déficits neurológicos,

una paciente suspendió el tratamiento por embarazo y 3 por causarles hepatotoxicidad. Siete expedientes no fueron encontrados en el archivo clínico.

Incluimos 52 pacientes, 17 hombres (32.7%) y 35 mujeres (67.3%) (Gráfica 1), con una relación hombre:mujer 1:2.05, con diagnóstico de EM remitente-recurrente de acuerdo a los criterios de McDonald, todos ellos con IRM para apoyar el diagnóstico, con edad de inicio de los síntomas entre 16 y 59 años, con una media de 31.44 años (mediana 32, moda 33, ± 8.859 DE), con el 75% de los pacientes entre los 20 y 40 años (Gráfica 2), con un tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento con IFN β 1-a SC de 44 μ g de 6 meses a 26 años (media 6.27 años, ± 6.469 DE).

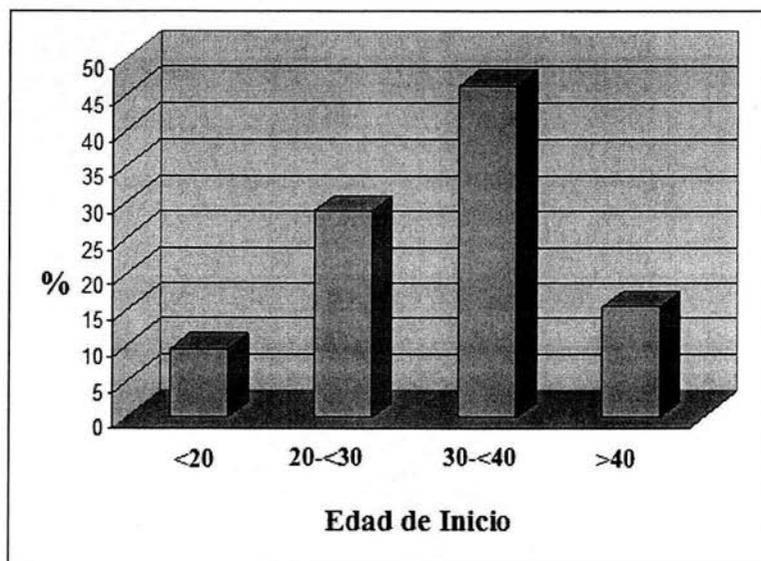
Gráfica 1: distribución por sexo



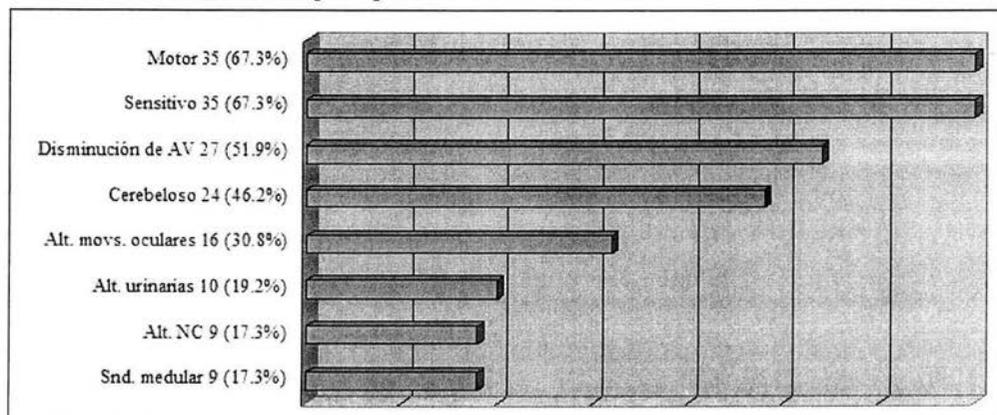
Se incluyeron 26 pacientes con valores en EDSS menores de 2, 11 hombres (42.3%) y 15 mujeres (57.7%); 11 en el grupo de 2 a 4 puntos, 3 hombres (27.3%) y 8 mujeres (72.7%); fueron 10 los pacientes agrupados con puntaje entre 4.5 y 6.0, 7 mujeres (70%) y 3 hombres (30%); 5 mujeres en el grupo con puntuación mayor a 6.0.

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 gráfica 3.

Gráfica 2: edad de inicio de los síntomas



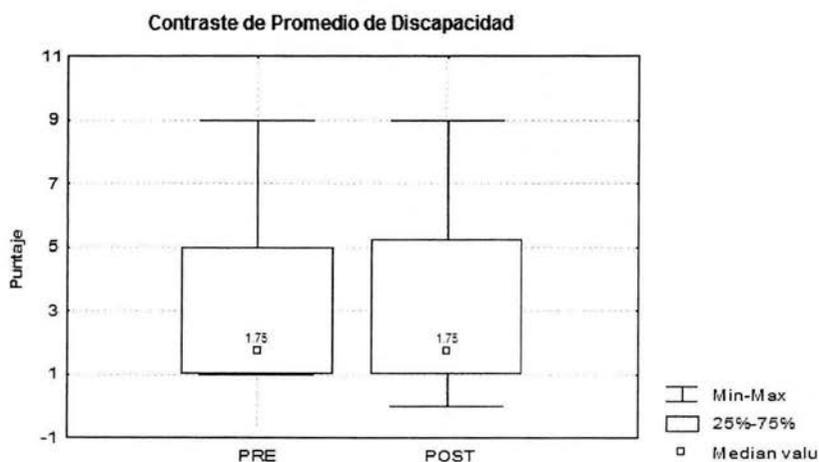
Gráfica 3: distribución de los principales síntomas encontrados



La valoración de EDSS inicial fue de 1 a 9, con una media de 2.88 (± 2.23 DE, mediana 1.75, moda 1), con 37 de los pacientes con valores de EDSS de 4 o menos puntos (71.15%) y los 15 restantes por encima de esta cifra (28.85%).

La comparación con el EDSS posterior al tratamiento se muestra en la gráfica 4.

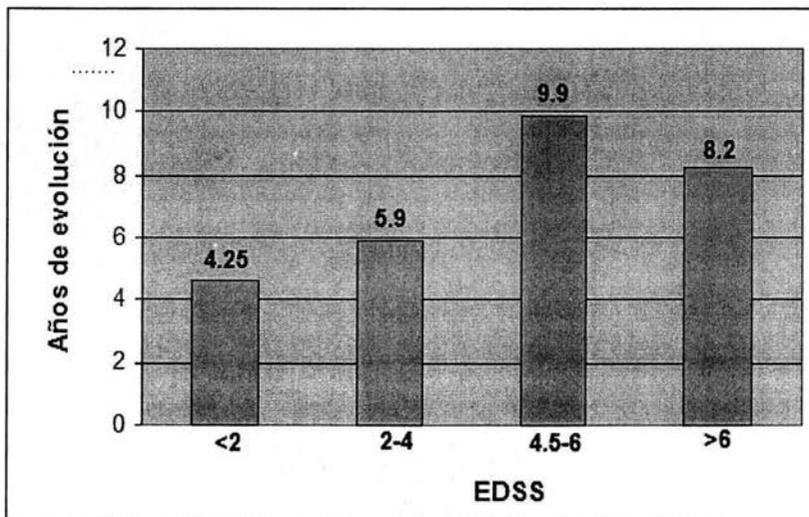
Gráfica 4. Comparación de EDSS pretratamiento y postratamiento



La puntuación de la EDSS antes del tratamiento estuvo entre 1 y 9, con una media de 2.88 (2.23 DE). Posterior al inicio del tratamiento se encontró entre 0 y 9, con una media de 2.932 (2.9 DE). En ambos grupos la mediana fue de 1.75

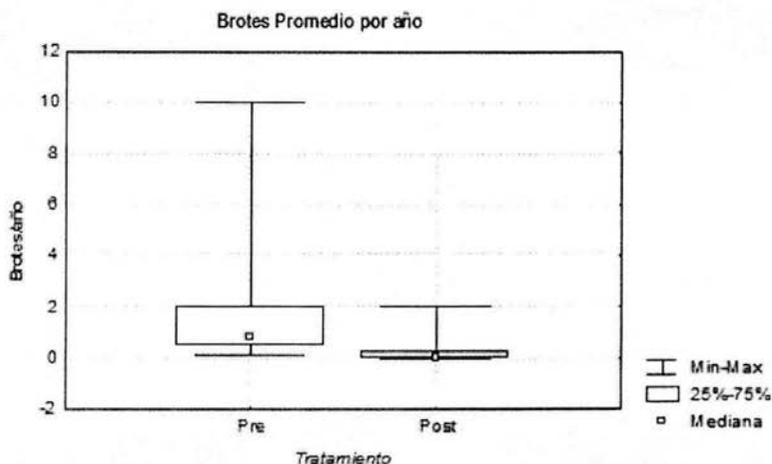
Los pacientes con valor en el EDSS menor a 2 puntos, tuvieron un promedio de evolución de la enfermedad de 4.65 años; el grupo con valoración en la escala de 2 a 4 puntos, un tiempo de evolución de 5.9 años; Los casos con EDSS entre 4.5 y 6 puntos, una evolución promedio de 9.9 años; y los pacientes con un valor mayor de 6 puntos pretratamiento tuvieron una evolución de 8.2 años (Gráfica 5).

Gráfica 5: relación de la EDSS pretratamiento y el tiempo de evolución



El número de brotes por año antes de iniciar el tratamiento fue de 0.12 a 7.5, con una media de 1.5008 (± 1.898 DE, mediana 0.8330), 34 de los casos con más de cero y menos de un brote al año, 18 de más de un brote anual; 6 de los casos con más de 3 brotes/año (Gráfica 6).

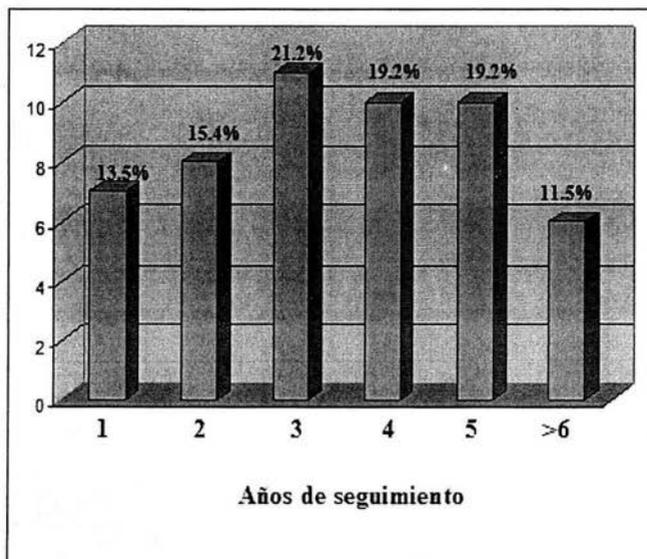
Gráfica 6: relación de brote/año pretratamiento y postratamiento



La relación brote/año pretratamiento fue de 0.12 a 7.5 (mediana 0.833), mientras que posterior al inicio de tratamiento fue de 0 a 2 (mediana 0).

El tiempo de seguimiento posterior al inicio del tratamiento fue de 1 a 7 años, con una media de 3.519 (± 1.614 DE, mediana 3.5), con el 71.1% de los casos en seguimiento por tres años o más (Gráfica 7).

Gráfica 7: seguimiento posterior al inicio del tratamiento



La valoración de EDSS posterior al inicio del tratamiento fue de 0 a 9, con una media de 2.932 (± 2.932 , mediana 1.75), con un 73.1% de los pacientes con valores menores de 4 puntos y el 26.9% de los casos con valores superiores a este. La relación que hay entre el EDSS inicial al tratamiento y el posterior al mismo se muestra en la gráfica 4, en donde se aprecia un valor de mediana similar (1.75), sin tener un valor significativo. La puntuación de EDSS se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes, sólo se presentó una disminución del 19.71% del promedio entre los pacientes con escala inicial mayor de 6.0 puntos.

La relación brotes/año posterior al inicio del tratamiento fue de 0 a 2; 37 pacientes (71.2%) con cero brotes, 12 pacientes (23%) con un rango de brotes anuales de más de cero, pero menos de uno; y sólo 3 de ellos (5.8%) tuvieron más de un brote por año. La media fue de 0.1656 (± 0.36 DE). En la gráfica 6 se comparan los brotes/año antes y después del tratamiento, con un valor de $p = < 0.0001$.

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

Los principales datos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: datos principales encontrados

DESCRIPCIÓN	
Pacientes	52
Hombres	17 (32.7%)
Mujeres	35 (67.3%)
Relación Hombre:Mujer	1:2
Edad de inicio	16-59 años (media 31.44, \pm 8.859 DE)
entre 20 y 40 años	75%
Evolución pretratamiento	6 meses a 26 años (media 6.27, \pm 6.469 DE)
EDSS pretratamiento	1 a 9 (media 2.88, \pm 2.33 DE)
EDSS <4	37 pacientes (71.15%)
Brotos/año pretratamiento	0.12 a 7.5 (media 1.5, \pm 1.898 DE)
Seguimiento postratamiento	1 a 7 años (media 3.519, \pm 1.614 DE)
igual o mayor de 3 años	71.10%
EDSS postratamiento	0 a 9 (media 2.93, \pm 2.9 DE)
EDSS <4	38 pacientes (73.10%)
Brotos/años postratamiento	0 a 2 (media 0.1656, \pm 0.36)
sin brotes	37 pacientes (71.15%)

Discusión:

Los reportes de los estudios clínicos muestran que el uso de IFN β 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 β 1-a SC a dosis de 6 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 del 65 al 78%, con un puntaje en la escala EDSS menor de 5.0 los cuales tuvieron por lo menos 2 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 del 78% de la actividad de las lesiones por IRM y una disminución en la escala de EDSS del 30%⁵²⁻⁵⁴. En este estudio se demuestra que el IFN β 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 periodo⁵⁴.

De los estudios descritos en México están los realizados por León et al.⁶⁴ y por Rangel et al.⁶⁵.

León et al. 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. Estos tuvieron un promedio de 2.7 brotes al año previo al inicio del tratamiento, en comparación al año de iniciado este, que fue de 1.94. Describen una disminución estadísticamente significativa de la EDSS durante el brote y posterior a este durante el tratamiento, así como en el número de los brotes, siendo más importante en las mujeres que los hombres⁶⁴.

Rangel et al. 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 β 1-b SC 3 veces por 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 en 16 pacientes y estabilidad en 10, con una disminución del número de brotes en 11 pacientes, permaneciendo 5 sin cambios⁶⁵.

En ambos estudios realizados la muestra es pequeña, pero tienen resultados similares a los reportados 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 estos 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 si 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 3 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, con una mediana de 1.75 en ambos grupos. 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 muy significativa ($p < 0.0001$), superior a la reportada en otros estudios con menor tiempo de seguimiento. En nuestro estudio fue más prolongado, en promedio de 3.5 años, con el 71.1% de los casos en vigilancia por más de 3 años, por lo que se debe tener un seguimiento a largo plazo para verificar un beneficio sumatorio del IFN.

La utilización de IFN β 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 3 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 β 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.
- La escala de discapacidad se mantiene estable con el uso de IFN β 1-a SC de 12 millones U.
- Los brotes/año en casos de EMRR disminuyen significativamente (1.5 como media previo al inicio del tratamiento y de 0.16 posterior al inicio de éste, con una $p < 0.0001$) con el uso del tratamiento.
- Los resultados de nuestro estudio muestran el efecto benéfico del IFN β 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 disminución limitada de la EDSS, la cual tiende a mantenerse estable y dada la curva de evolución natural de la enfermedad, consideramos esta estabilidad como un dato de buen efecto del tratamiento.

Bibliografía

- 1) Blevins G, Martin R. Future immunotherapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2003;23:147-158.
- 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 Olmos VM. En: Núñez Orozco L. El manejo integral de la Esclerosis Múltiple. Editorial Prado. 1ª edición. 2003.
- 5) McDonald WI. The history of Multiple Sclerosis. In: Cook SD. *Handbook of Multiple Sclerosis*. Ed. Marcel Dekker, Inc. 3rd. edition, 2001:1-14.
- 6) Prineas JW, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1979;5:22-31.
- 7) Lassman H. *Comparative neuropathology of Chronic Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis*. Springer, 1983.
- 8) Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR. Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques. In: Scheinberg L, Raine CS, eds. *Multiple sclerosis: Experimental and clinical aspects*, vol. 436. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1984.
- 9) Ghatak NR, Leshner RT, Price AC, Felton WL. Remyelination in human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48:507-518.
- 10) Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple Sclerosis: Pathology and recurrent lesions. *Brain* 1993;116:681-693.
- 11) Raine CS. The Dale E McFarlin memorial lecture: The immunology of Multiple Sclerosis lesion. *Ann Neurol* 1994;36:S61-S72.
- 12) McDonald WI, Sears TA. The effects of experimental demyelination on conduction in central nervous system. *Brain* 1970;583-598.
- 13) Moll C, Mourre C, Lazdunsky M, Ulrich J. Increase in sodium channels in demyelinated lesions in multiple sclerosis. *Brain Res* 1991;544:59-70.
- 14) Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996;347:1728-1730.
- 15) Fleming JO. *Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis*. 1st edition. Ed. Professional Communications Inc. 2002.
- 16) Rice GP. The Genetic epidemiology of Multiple Sclerosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004;10(6):28-37.
- 17) Dyment DA, Willer CJ, Scott B, et al. Genetic susceptibility to MS: a second stage analysis in Canadian MS families. *Neurogenetics* 2001;3:145-151.
- 18) Cook SD. Evidence for a Viral Etiology in Multiple Sclerosis. In: Cook SD. *Handbook of Multiple Sclerosis*. Ed. Marcel Dekker, Inc. 3rd. edition, 2001:115-138.
- 19) García-Pedroza F. Neuroepidemiología de la Esclerosis Múltiple. En: Núñez Orozco L. El manejo integral de la Esclerosis Múltiple. Editorial Prado. 1ª edición. 2003:7-18.

- 20) Alter M, Olivares L. Multiple Sclerosis in Mexico: An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1970;23:451.
- 21) 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 (Español)* 1996;11:170-3.
- 22) González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.
- 23) Velázquez Quintana M, Macías Islas MA, Rivera Olmos V, Lozano Zárate J. Grupo Mexicano de Estudio de la Esclerosis Múltiple. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol* 2003;36(11):1019-1022.
- 24) Mexican Group for the study of Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis: validation of a questionnaire to characterize the disease patterns in Mexican population. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 75.
- 25) 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.
- 26) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
- 27) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
- 28) Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:906-911.
- 29) Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faeroe Islands: transmission across four epidemics. *Acta Neurol Scand* 1995;91:321-325.
- 30) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical Progress: Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343(13):938-952.
- 31) 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; 338:278-285.
- 32) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120:393-399.
- 33) Lucchinetti C, Brueck W and Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001;14:259-269.
- 34) Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:108-117.
36 Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000:773-92.
- 35) 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; 189:865-870.
- 36) Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000:773-92.

- 37) Coyle PK. Multiple Sclerosis clinical variants and differential diagnosis. In: Continuum. Multiple Sclerosis. Lippincott Williams & Wilkins 2004;10(6):38-73.
- 38) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
- 39) Miller AE, Coyle PK. Clinical Features in Multiple Sclerosis. In: Continuum. Multiple Sclerosis. Lippincott Williams & Wilkins 2004;10(6):38-73.
- 40) 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;38:180-85.
- 41) Fasekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria of a increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-55.
- 42) 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.
- 43) Kurtzke FJ. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Baker's Clinical Neurology on CD-ROM. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- 44) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- 45) Lublin FD. Treatment for Multiple Sclerosis. In: Continuum. Multiple Sclerosis. Lippincott Williams & Wilkins 2004;10(6):120-141.
- 46) Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58(Suppl 4):S3-S9
- 47) Dhib-Jalbut S. Mechanisms of interferon beta action in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:397-401.
- 48) Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998;51:682-689.
- 49) Wandinger KP, Sturzebecher CS, Bielekova B, et al. Complex immunomodulatory effects of interferon beta in multiple sclerosis include the upregulation of T helper 1-associated marker genes. *Ann Neurol* 2001;50:349-357.
- 50) 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;48:1446-1448.
- 51) Goodin DS, Frohman EM, Garmany Jr. GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, and van den Noort S. 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.
- 52) PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139):1498-1504.
- 53) Li DKB, Paty DW, PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(2):197-206.
- 54) PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56(12):1628-1636.

- 55) H. Panitch, MD; D.S. Goodin, MD; G. Francis, MD; P. Chang, PhD; P.K. Coyle, MD; P. O'Connor, MD; E. Monaghan, PhD; D. Li, MD; and B. Weinschenker, MD, 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 β -1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-1506.
- 56) Steven R. Schwid, MD; John Thorpe, MD; Mohammad Sharief, MD; Magnhild Sandberg-Wollheim, MD; Kottil Rammohan, MD; Jeanette Wendt, MD; Hillel Panitch, MD; Douglas Goodin, MD; David Li, MD; Peter Chang, PhD; Gordon Francis, MD; 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;62:785-792.
- 57) Once-weekly ifMS, 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
- 58) Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
- 59) 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):1266-1272.
- 60) 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; 47:889-894.
- 61) Aguilar RF. Interferones en Neurología. *Rev Invest Clin* 2000;52(6):665-79.
- 62) 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;27:24-29.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.

Anexo 1:

Criterios de McDonald para el diagnóstico de EM

Presentación clínica	Información adicional necesaria
<ul style="list-style-type: none"> • 2 o más ataques (<u>recaídas</u>) • 2 o más <u>lesiones</u> clínicas objetivas 	Ninguna; la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero debe concordar con EM)
<ul style="list-style-type: none"> • 2 o más ataques • 1 lesión clínica objetiva 	Diseminación espacial, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Imágenes de RM</u> • <u>LCR</u> positivo y 2 o más lesiones detectadas por IRM que concuerdan con EM • o un ataque clínico posterior que implica un sitio diferente
<ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque • 2 o más lesiones clínicas objetivas 	Diseminación temporal, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • IRM • O segundo ataque clínico
<ul style="list-style-type: none"> • 1 ataque • 1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática)	Diseminación espacial, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • IRM • LCR positivo y 2 o más lesiones detectadas por IRM que concuerdan con EM y Diseminación temporal demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • IRM • o un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa que sugiere EM (EM primaria progresiva)	LCR positivo y Diseminación espacial, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • evidencia detectada por IRM de 9 o más lesiones <u>cerebrales</u> T2 • o 2 o más lesiones medulares • o 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión medular • o VEP positivo con 4-8 lesiones detectadas por IRM • o VEP positivo con <4 lesiones cerebrales más 1 lesión medular y Diseminación temporal demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • IRM • progresión continua durante 1 año

Tomado y modificado de McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50:121-127.