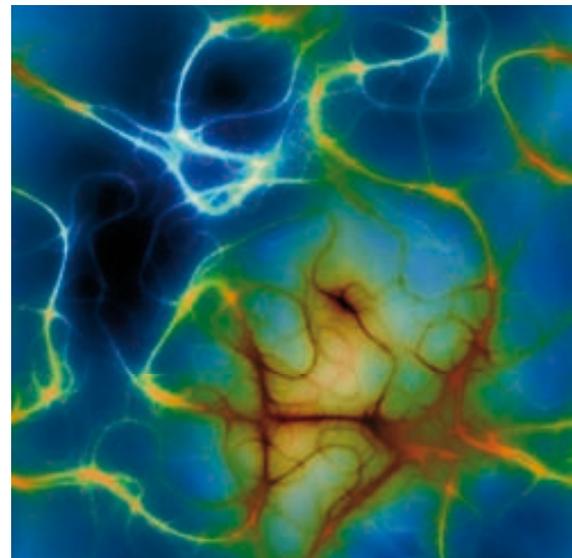


TESIS DOCTORAL

Megadosis de metilprednisolona oral frente a intravenosa para el brote de esclerosis múltiple. Comparación de la eficacia clínica y radiológica



A mis padres Agustín y Teresa

A mi hermano Agustín

A mis hijos Santi, Gonzalo y Pedro

A Santiago

“La esclerosis múltiple es lo que un buen clínico llamaría esclerosis múltiple”

J. Kurtzke

Si lo que soy

es lo que logro,

y lo que logro

se pierde

¿entonces quién soy?

Anónimo

La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) sufrirán, sobretodo al principio de su enfermedad, episodios subagudos de déficit neurológico (brote), de los que se recuperarán en mayor o menor medida. Minimizar el riesgo de padecer un brote es el pilar en el que se basan las terapias actuales para la EM, pero ninguna de las disponibles es capaz de evitarlo por completo, por lo que el tratamiento adecuado del brote, que persigue acortar su duración y mejorar su recuperación, sigue siendo una piedra angular en la atención a los pacientes con EM.

Disponemos de abundantísima literatura médica y guías terapéuticas sobre los tratamientos que modifican la evolución natural de la enfermedad, pero muy poca sobre cual es el mejor tratamiento para el brote una vez que se produce. Existe acuerdo en que hay que tratar con corticoides, pero no hay consenso acerca de qué brotes tratar, qué corticoide utilizar, por qué vía, a qué dosis, por cuanto tiempo y con cuanto periodo de ventana terapéutica.

En esta Tesis Doctoral se ha revisado la literatura médica relacionada con la fisiopatología del brote de EM, las pautas de tratamiento que se aplican y cómo actúan estos tratamientos, y se exponen los resultados del ensayo clínico multicéntrico, doble cegado y aleatorizado, que se ha realizado con el objeto de comprobar la hipótesis de que una dosis bioequivalente de metilprednisolona (MP) administrada por vía oral no debe de ser inferior, ni clínica ni radiológicamente, a la administrada por vía intravenosa para el tratamiento del brote de EM .

Los resultados evidencian que no hay relación de inferioridad de la vía oral en relación a la intravenosa y que se mantiene el mismo nivel de seguridad y tolerancia. Esto en si mismo ya es un claro beneficio para la calidad de vida del paciente, pero además supone un ahorro para el sistema sanitario y laboral. Concluimos que no parece justificado seguir tratando el brote de EM con MP por vía intravenosa y creemos haber contribuido con este trabajo a cambiar el paradigma del tratamiento del brote de EM.

La majoria de pacients amb esclerosi múltiple (EM), patiran, sobretot al principi de la seva malaltia, episodis subaguts de dèficit neurològic (brot), dels que es recuperaran en major o menor mesura. Minimitzar el risc de patir un brot és el fonament en el qual es basen les teràpies actuals per a l'EM, si bé cap de les disponibles és capaç d'evitar-lo completament, per la qual cosa, el tractament adequat del brot, que persegueix escurçar la seva durada y millorar la seva recuperació, continua essent una de les bases de l'atenció als pacients amb EM.

Disposem d'una molt abundant literatura mèdica i de guies terapèutiques sobre els tractaments que modifiquen l'evolució natural de la malaltia, però molt poca sobre quin és el millor tractament pel brot una vegada s'ha produït. Existeix acord en que cal tractar amb corticoides, però no hi ha consens sobre els brots que s'han de tractar, els corticoides a utilitzar, per quina via, en quina dosi ni durant quant de temps, ni tampoc amb quin període temporal pel que fa a la finestra terapèutica.

En aquesta Tesi Doctoral s'ha revisat la literatura mèdica relacionada amb la fisiopatologia del brot d'EM, les pautes de tractament que s'apliquen i com actuen aquests tractaments, i s'hi exposen els resultats de l'assaig doble cec i aleatoritzat, realitzat amb l'objectiu de comprovar la hipòtesi que una dosi bio-equivalent de metilprednisolona (MP) administrada per via oral no ha d'ésser inferior, ni clínica ni radiològicament, a l'administrada per via intravenosa pel tractament del brot d'EM.

Els resultats evidencien que no hi ha relació d'inferioritat de la via oral en relació a la intravenosa i que es manté el mateix nivell de seguretat i tolerància. Això ja constitueix en si mateix un benefici per a la qualitat de vida del pacient, però també suposa un estalvi pel sistema sanitari i laboral.

Concloem que no sembla justificat continuar tractant el brot d'EM per via intravenosa i creiem haver contribuït amb aquest treball a canviar el paradigma del tractament del brot de EM.

Most patients with multiple sclerosis (MS) experience relapses, especially in the initial phases of the disease. The relapses are subacute episodes of neurological deficit with variable recovery.

Current MS therapies are based on minimizing the risk of relapses, but none have been able to completely prevent them. Treating relapses, shortening their duration, and promoting recovery remain essential aspects in the care of patients with MS. The literature contains extensive guidelines regarding treatments to modify the natural history of MS, but there are few references about the best treatment for exacerbations. The experts agree that MS relapses should be treated with steroids, but there is no consensus regarding which steroid is optimal for this purpose, the most effective dose, or how long treatment should last.

This thesis contains a review of the literature related to the pathophysiology of MS relapse, the guidelines that are applied for relapses, and the mechanisms of action of the treatments used. We report the results of a multi-center, double-blind, randomized clinical trial performed to test the hypothesis that a bioequivalent high dose of methylprednisolone (MP) administered orally, should not be inferior clinically or radiologically to intravenous MP for the treatment of MS relapses.

The results show that the oral route is not inferior to the intravenous route for this purpose, and that the safety and tolerability of both administration routes are equal. These findings imply a great benefit for the patients' quality of life, in addition to healthcare- and work-related savings.

We conclude that treatment of MS exacerbations with intravenous MP may not be justified. It is our hope that the results of this study will contribute to changing the treatment paradigm of MS relapses.

AA:	Acontecimiento adverso
AAG:	Acontecimiento Adverso Grave
AG:	Acetato de Glatirámero
BHE:	Barrera hematoencefálica
CRD:	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO:	Contract Research Organisation
EAE:	Encefalitis Alérgica Experimental
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EM:	Esclerosis Múltiple
EMPP:	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMPR:	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
EMRR:	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP:	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FLAIR:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HUGTIP:	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
HVH:	Hospital Valle de Hebrón
IDI:	Instituto de Diagnóstico por Imagen
IFNβ:	Interferón beta
IFNγ:	Interferón gamma
IL:	Interleuquina
Igiv:	Inmunoglobulina intravenosa
iv:	Intravenoso
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LT:	Linfocitos T
MHC-II:	Complejo mayor de histocompatibilidad clase II
MFIS:	Escala modificada del impacto de la fatiga
MP:	Metilprednisolona
MSFC:	Multiple Sclerosis Functional Composite
ONNT:	Optic Neuritis Treatment Trial
RM:	Resonancia Magnética
SNC:	Sistema Nervioso Central
vo:	vía oral

CERTIFICADO	I
RESUMEN	II
RESUM	III
ABSTRACT	IV
SIGLAS Y ABREVIATURAS	V
ÍNDICE	VI

INTRODUCCIÓN	1
1. TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	5
2. EL BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	8
2.1. Definición	8
2.2. Síntomas paroxísticos	8
2.3. Perfil temporal del brote	9
2.4. Pseudobrotos	9
2.5. Factores desencadenantes de brotes	9
2.6. Recurrencia de brotes	12
2.7. Trascendencia de los brotes	12
2.8. Bases biológicas del brote	13
2.9. Bases biológicas de los síntomas del brote	16
2.10. Evolución espontánea del brote	17
2.11. Bases biológicas de las secuelas	18
2.12. RM de las lesiones activas	19
2.13. Estimulación magnética transcraneal	23
3. TRATAMIENTO DEL BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	23
3.1. ¿Qué brotes tratar?	23
3.2. Tratamientos para el brote de EM	24
3.2.1. <i>Reposo</i>	24
3.2.2. <i>Corticoesteroides</i>	25
3.2.3. <i>Plasmaféresis e inmunoglobulinas</i>	46
3.2.4. <i>Anticuerpos monoclonales</i>	48
3.2.5. <i>Corticoides Intratecales</i>	48
3.2.6. <i>Antiinflamatorios</i>	48
3.2.6. <i>Rehabilitación</i>	48
3.3. Información para los pacientes	49
3.4. Tratamientos en situaciones especiales	49
3.4.1. <i>Embarazo y posparto</i>	49
3.4.2. <i>Población pediátrica</i>	50
3.5. Resumen de las recomendaciones	51
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	52
1. HIPÓTESIS	53
2. OBJETIVOS	53
2.1. <i>Primario</i>	53
2.2. <i>Secundarios</i>	53

MÉTODO	54
1. DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO	56
2. PARTICIPANTES	56
3. ESCENARIO DEL ESTUDIO	58
4. INTERVENCIÓN	59
5. ALEATORIZACIÓN	59
6. ENMASCARAMIENTO	60
7. PROCEDIMIENTOS	60
8. RM.....	68
9. VARIABLES DEL ESTUDIO	62
9.1. Variables de eficacia clínica	62
9.2. Variables de eficacia radiológica.....	63
9.3. Variables de seguridad.....	63
9.4. Variables de tolerabilidad	64
9.5. Variables de calidad de vida	64
10. MÉTODO ESTADÍSTICO	64
10.1. Tamaño de la muestra	64
10.2. Estructura y metodología del análisis estadístico	65
10.3. Poblaciones del estudio.....	65
10.4. Análisis de los datos	66
RESULTADOS	67
1. PACIENTES	68
2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	69
3. EVOLUCIÓN CLÍNICA: ANÁLISIS DE LOS SISTEMAS FUNCIONALES Y DE LA EDSS	70
4. EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA: ANÁLISIS DE RM CEREBRAL	72
5. TOLERABILIDAD	74
6. SEGURIDAD	77
7. FATIGA Y CALIDAD DE VIDA	78
DISCUSIÓN	80
CONCLUSIONES	87
ANEXOS	89
ANEXO I: ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)	90
ANEXO II: RESONANCIA MAGNÉTICA (ESPECIFICACIONES).....	92
ANEXO III: NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES DE APLICACIÓN CLÍNICA DE LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA	102
ANEXO IV: CUESTIONARIO DE TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO	103
ANEXO V: FORMULARIOS DE FATIGA Y CALIDAD DE VIDA.....	104
BIBLIOGRAFÍA	107

INTRODUCCIÓN

El brote (recaída, recidiva, recurrencia o exacerbación) es un concepto clínico, y es la manifestación clínica distintiva de la esclerosis múltiple (EM).

Fue Charles Ollivier d'Angers en 1824, quien documentó por primera vez lo que pudo ser la descripción de un brote en un caso actualmente reconocido como EM¹ y Jean Martin Charcot quien en 1868 identificó un nuevo síndrome al que llamó "sclerose en plaques".

Cien años después de Charcot, Schumacher y su grupo acuñaron la definición de brote de EM con motivos de investigación y lo definieron como "un trastorno funcional focal, que afecta a un tracto de sustancia blanca, que dura más de 24 horas, para el que no existe otra explicación alternativa y que se precede de más de 30 días de estabilidad clínica"².

Una de las situaciones a las que se enfrenta un médico residente en sus primeras guardias de neurología es a la de tratar a un paciente con EM en brote, pues la mayoría de las personas afectadas de EM padecen brotes a lo largo de su vida y, en un momento u otro, se encuentran con la necesidad de buscar ayuda médica de manera urgente o no programada. Otra de las situaciones que vive el ya neurólogo cuando cambia de lugar de trabajo, es que los nuevos compañeros tratan el brote también con corticoides, pero utilizan criterios y pautas de uso diferentes a las que él ha aprendido. Esta diversidad de actuación también la percibe el enfermo, como bien queda reflejado en el siguiente texto escrito por dos pacientes, hallado en un foro de Internet (**Figura 1**).

En los últimos 20 años hemos vivido un cambio sin precedentes en el tratamiento de la EM. Hace 20 años surgieron los primeros tratamientos modificadores de la evolución natural de la enfermedad, que tienen como objetivo prevenir los brotes y evitar la progresión de la discapacidad, y existen abundantes publicaciones sobre su efectividad, así como guías consensuadas para su aplicación. En cambio, si buscamos evidencia científica sobre cual es la pauta correcta del tratamiento del brote de EM, nos encontramos con que a penas hay aportaciones sobre el tema y que se administran corticoides tanto en megadosis por vía intravenosa (iv) como por vía oral en dosis ajustada al peso, o una combinación de ambas pautas.

Figura 1:

Corticoides	
Autor	Mensaje
<p> peque70</p> <p>Usuario avanzado</p>  <p>Mensajes: 153</p> <p>Desde: 29/May/2007</p>	<p>#1 ·  Publicado por  peque70, el 19 de Febrero de 2008 a las 10:52</p> <p>Hola, otra vez por aquí. Me ha surgido una duda, y como yo, el otro día leí a una chica en este foro que tenía la misma duda que yo. El tema es por los corticoides. Por qué los neuros mandan corticoides a unos pacientes y a otros no? Ella comentaba que, y creo que surgió el tema por los bolos de Isa, que había pacientes con determinados síntomas que nos le ponían nada y a otros por el contrario si. Mi caso por ejemplo. Tengo en las espaldas unos 8 brotes reconocidos por ellos y de los cuales, solo una vez me mandaron corticoides orales y porque salió en la resonancia que tenía lesiones activas, con lo cual, en ese caso no tuvieron más narices que mandármelos. Sin embargo, en el resto de los brotes no han estimado mandarme nada. Recuerdo a Amm que seguía un patrón muy parecido al mío, brotes leves pero muy seguidos y él estaba tomando corticoides orales desde hacía mucho tiempo. Pregunta: Sabemos por qué los neuros mandan corticoides a determinadas personas y a otros no? El criterio que se deja, al neuro? Según el neurólogo te mandan o no te mandan? No es que yo quiera atiborrarme de cortis, pero no se, a veces me da un poco de inseguridad el saber que hay diferentes criterios. Si bien los tratamientos son los mismos para todos, a la hora de tratar un brote, veo que no siempre actúan los neuros de igual manera Bueno pues, eso, que pensáis? A quien de vosotros les tratan siempre los brotes leves? (Sabemos que los brotes fuertes se tratan siempre) Un besico</p>
<p> Saquitodemiedos</p> <p>Usuario avanzado</p>  <p>Mensajes: 2.484</p> <p>Desde: 23/Abr/2007</p>	<p>#2 ·  Publicado por  Saquitodemiedos, el 19 de Febrero de 2008 a las 12:05</p> <p>hola peque</p> <p>a mi en todos lo brotes me dieron cortis</p> <p>en dos me metieron 5 bolos y luego dacortin</p> <p>yo me tire un montón de meses tomando cortis</p> <p>por que era acabarlos y me daba otro brote</p> <p>en fin siento no poder ayudarte mucho besos, Ana</p> <p>Puede ser que la respuesta sea no preguntarse por que</p>

Minimizar el riesgo de padecer un brote es el pilar en el que se basan las terapias actuales para la EM, pero ninguna de las disponibles es capaz de evitarlo por completo, por lo que el tratamiento adecuado del brote, que persigue acortar su duración y mejorar su recuperación, sigue siendo una piedra angular en la atención a los pacientes con EM.

Un estudio en neurólogos del Reino Unido concluyó que la mayoría habían prescrito metilprednisolona intravenosa (MPiv) en algún momento, pero no siempre³. Existía una gran variabilidad en el uso de los corticoides entre unos neurólogos y otros y el mismo neurólogo actuaba de forma diferente dependiendo de factores diversos como la importancia de la situación clínica, la variabilidad de acceso al tratamiento, el tiempo transcurrido desde el inicio del brote, o la presión a la que puede sentirse sometido para iniciar el tratamiento. Hubo poca concordancia en el uso oral de corticoides y tampoco la hubo sobre la retirada gradual de los corticoides después de la administración de MPiv.

Otro estudio en médicos canadienses con experiencia en el manejo del tratamiento del brote de EM, demostró que elegían megadosis de corticoides que administraban bien por vía oral o bien por vía iv, y concluyeron que hasta que no haya evidencia de que un régimen es superior, cualquier opción de tratamiento es válida⁴.

La variabilidad en las prescripciones de estos especialistas ingleses y canadienses refleja que no hay consenso sobre el tratamiento del brote de EM y pone de manifiesto la falta de evidencia ante la que nos encontramos. El tipo de corticoide, la dosis óptima y la duración del tratamiento aún no han sido establecidas, y la vía más eficaz está también por determinar. Tampoco existe un criterio acerca de si hay que tratar todos los brotes, ni con qué grado de rapidez o ventana terapéutica hay que hacerlo.

Una revisión de la literatura permite detectar varios estudios que comparan la eficacia de la MP oral (MPo) frente a la MPiv^{5,6} que concluyen que no hay diferencias de eficacia entre ambas vías de administración. La última revisión Cochrane⁷ sobre esteroides orales frente a iv para el tratamiento del brote, también concluye que los ensayos realizados apoyan la hipótesis de que no hay diferencias significativas en los resultados clínicos, radiológicos y farmacológicos entre las dos vías de administración.

La pauta de tratamiento más recomendada y generalizada es la de administrar 1g de MPiv/24h x 3-5 días sin o con pauta descendente de retirada oral^{8,9}. Teniendo en cuenta lo expuesto, cabe preguntarse por qué seguimos utilizando la vía iv en vez de la oral, dado que es menos conveniente para el paciente, resulta más cara para el sistema sanitario y repercute negativamente en la vida laboral.

Considerando que era necesario disminuir la variabilidad de atención a los pacientes en este síntoma crítico de la enfermedad, nos propusimos iniciar una línea de investigación del tratamiento del brote que empezaría por la vía de administración, intentando mejorar la calidad de vida del paciente durante este proceso terapéutico. Diseñamos un ensayo clínico multicéntrico, para comparar la eficacia de megadosis bioequivalentes de MPo frente a MPiv, con el objeto de evaluar la hipótesis de que la MPo no tiene una eficacia clínica ni radiológica inferior a la MPiv, y que es igual de segura y tolerada.

Si este estudio permitiera demostrar que el déficit neurológico debido a un brote de EM, se recupera igual de rápido y con la misma magnitud en los pacientes tratados con megadosis de MP por vía oral que por vía iv, si la seguridad y la tolerancia fueran buenas y además la calidad de vida no se alterara, podríamos recomendar la vía oral en vez de la iv para el tratamiento del brote de EM. La vía oral proporciona una serie de ventajas como son la comodidad para los pacientes y para su entorno, el acceso rápido al tratamiento independientemente de la disponibilidad de camas en el hospital de día o de coincidir con fin de semana, la disminución de yatrogenia, y un importante ahorro sanitario en costes directos (estancia hospital de día/urgencias) e indirectos (desplazamientos, absentismo laboral...). Conseguiríamos realizar una acción positiva en beneficio del tratamiento de nuestros pacientes, y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario cambiando el paradigma actual del tratamiento del brote de EM.

1. TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

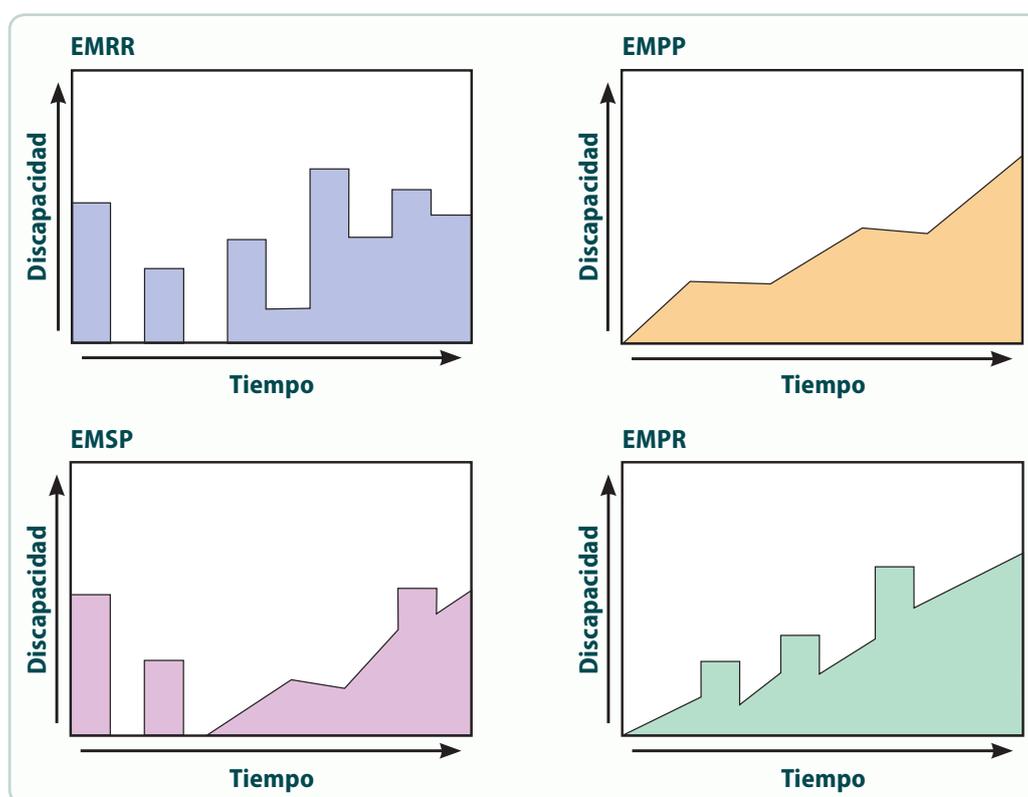
La EM es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios, desmielinización y pérdida de axones preferentemente en nervio óptico, tronco cerebral, cerebelo, hemisferios cerebrales y médula espinal. La etiología es compleja, multifactorial y aun no bien conocida, pero se sabe por estudios epidemiológicos, histopatológicos, inmunológicos y genéticos que el daño tisular es la consecuencia de una respuesta inmunológica incontrolada de algunos componentes del sistema inmunitario (linfocitos T y B) contra los antígenos de las vainas de mielina del SNC ¹⁰.

Las lesiones mencionadas son las responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad que suele presentarse entre los 20 y 40 años de edad. Las lesiones se acumulan a lo largo del tiempo y van

produciendo una discapacidad lenta y progresiva en la mayoría de pacientes, siendo la EM la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en el adulto joven. La incidencia en nuestro medio es de 2-10 casos /100.000 personas/año y la prevalencia de 42-79 casos/100000 habitantes¹¹.

Desde el punto de vista clínico, la EM es una enfermedad muy heterogénea y de curso impredecible. Los estudios sobre la evolución natural de la EM han mostrado que (Figura 2)¹²:

Figura 2: Formas clínicas de EM



EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente - **EMPP:** Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva - **EMPR:** Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente

En el **80-85% de los pacientes** la EM se inicia con un brote que normalmente será una neuritis óptica, una mielitis o un déficit de tronco cerebral/cerebelo. A esta primera manifestación de la enfermedad se le llama **síndrome clínico aislado** y puede dejar secuelas permanentes o no. Cuando el paciente desarrolla el segundo brote hablamos ya de **esclerosis múltiple remitente recurrente** (EMRR) y de nuevo, como después de cada brote, pueden quedar secuelas o no. Mientras entre brote y brote el paciente esté estable y no experimente progresión neurológica, hablamos de EMRR. Aproximadamente a los 25 años del

comienzo de la enfermedad ¹³, el 90% de los pacientes con EMRR se deteriora progresivamente entre brote y brote o incluso sin brote; entonces hablamos de **EM secundariamente progresiva** (EMSP).

En el **15-20% de los pacientes**, la EM se inicia con un deterioro neurológico, normalmente en miembros inferiores, gradual progresivo, sin brotes asociados a lo largo de la evolución. Es la forma **clínica primariamente progresiva** (EMPP). En una pequeña proporción de estos pacientes pueden sobrevenir brotes, lo que constituye la forma **clínica progresiva recurrente** (EMPR).

Las clasificaciones descritas son fenotípicas, basadas exclusivamente en el curso clínico de los pacientes y no tienen en cuenta la actividad biológica de la enfermedad que de forma subclínica es mucho mayor, como queda demostrado por estudios de resonancia magnética (RM) ¹⁴.

Estas clasificaciones son de gran ayuda para homogeneizar el diagnóstico y tomar decisiones terapéuticas, pero no permiten predecir el curso clínico de un paciente concreto pues existen otros parámetros que también influirán en el curso de la enfermedad.

En la EM la discapacidad se produce por dos mecanismos: por recuperación incompleta de un brote en las formas en brotes (empeoramiento en forma de escalones), o por empeoramiento gradual progresivo no asociado a brotes.

La existencia de pacientes con brotes sin progresión, que tarde o temprano comenzarán a sufrir progresión sin tener brotes, y la existencia de pacientes sin brotes y sólo progresión, abre a debate la cuestión de si estamos ante una enfermedad con diferentes mecanismos de producción subyacentes, o si estamos ante una enfermedad en diferentes estadios de un mismo mecanismo de producción.

2. EL BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La magnitud de la importancia de los brotes se refleja en el hecho de que la clasificación actual de los tipos de EM depende, como acabamos de ver, de su presencia o no, y de que se utilizan como marcador clínico de la actividad de la enfermedad y del éxito de los tratamientos actuales o en experimentación.

2.1. Definición

Según los criterios actuales de Mc Donald para el diagnóstico de EM, el brote se define como ***“Un episodio de alteración neurológica con síntomas tipo de los que se ven en la EM, una vez que los estudios clínico-patológicos han demostrado que las lesiones causales son de naturaleza inflamatoria y desmielinizante”***¹⁵.

Los síntomas deben durar por lo menos 24 horas y se acepta que este dato sea de tipo subjetivo y por anamnesis.

Para aceptar la existencia de 2 brotes, estos deben estar separados por un periodo de al menos 1 mes desde el inicio de los síntomas del primero hasta el inicio de los síntomas del segundo.

2.2. Síntomas paroxísticos

El brote se puede presentar también como un síntoma paroxístico de corta duración (de 10 segundos a 2 minutos), de alta frecuencia (de 5 a 40 episodios por día), que se repite de una manera estereotipada a lo largo del día, sin alteración de la conciencia o cambio en el electroencefalograma, y autolimitado en su curso (limitado a semanas o pocos meses).

Los síntomas paroxísticos pueden precipitarse con la hiperventilación o con los movimientos. En estos síntomas se incluyen el síntoma de Lhermitte (sensación de descarga eléctrica que se irradia por la espalda y piernas, raramente por brazos, desencadenado típicamente con los movimientos de flexión del cuello), la disartria o ataxia paroxísticas, los trastornos sensitivos paroxísticos y otros.

Los fenómenos paroxísticos probablemente se producen por descargas espontáneas que emergen de los bordes de las placas desmielinizadas y se expanden por transmisión efáptica a los tractos de sustancia blanca adyacentes.

2.3. Perfil temporal del brote

Típicamente el inicio del brote es subagudo (la intensidad va aumentando en horas o días), aunque también se ha descrito el inicio súbito. Los síntomas duran en su máxima intensidad entre 1 y 2 semanas y suelen remitir sin necesidad de que medie ningún tratamiento a lo largo de otras 2 o 4 semanas más. La falta de resolución completa de los síntomas es causa de acúmulo de discapacidad.

Los síntomas que van evolucionando a lo largo de meses, que no tienen este perfil subagudo, no se consideran brotes y son propios de la EM progresiva.

2.4. Pseudobrotes

Debe de haber una opinión experta que confirme que la clínica del paciente se corresponde con un brote y no se trata de un pseudobrote.

El calor, la fiebre o una infección pueden conllevar la exacerbación de secuelas y a esto se le conoce como pseudobrote. El pseudobrote se debe a un proceso fisiológico de bloqueo de la conducción temperatura-dependiente en los segmentos desmielinizados de los axones¹⁶ o a factores inflamatorios biológicos liberados durante una infección, pero no a un nuevo fenómeno inflamatorio autoinmune.

El pseudobrote revierte en cuanto se soluciona la causa que lo produjo. Un ejemplo es el fenómeno de Uhthoff en el que como consecuencia de la desmielinización preexistente en el nervio óptico, se produce un déficit visual inducido por aumento de la temperatura corporal por calor, ejercicio o fiebre, que desaparece cuando la temperatura se normaliza. Recientemente, la memantina, antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), se ha unido a la lista de desencadenantes de pseudobrotes, lo que sugiere un papel de NMDA en este proceso¹⁷.

2.5. Factores desencadenantes de brotes

Se han hecho esfuerzos por identificar factores desencadenantes de los brotes con la idea de prevenirlos y realizar intervenciones antes de que se produzcan. Factores como la punción lumbar, la vacunación, los traumatismos, la cirugía y la irradiación craneal se han considerado desencadenantes de brotes en base a

series pequeñas de pacientes, pero no se ha podido establecer una relación causal. Sí que se ha podido establecer relación causal con:

Las infecciones¹⁸

Tanto las infecciones respiratorias inespecíficas del tracto superior como las infecciones urinarias y las gastrointestinales incrementan el riesgo de brote. Diversos estudios sugieren que los mediadores inflamatorios asociados a una infección aguda preceden al inicio del brote en un 20-30% de las veces¹⁹⁻²². El riesgo de brote se extiende desde la semana previa al inicio de los síntomas de la infección hasta 5 semanas después de que haya acabado la infección²¹. Por esto, y porque ha sido observado que las infecciones pueden inducir brotes prolongados con acumulo de discapacidad²³, es muy importante prevenirlas. No se ha identificado ningún patógeno viral específico y, basándose en este hecho, puede especularse que el mecanismo subyacente se debe a una activación no antígeno específica de la inmunidad, que lleva a un incremento de la migración de células inmunes hacia el cerebro y otros órganos, permitiendo la entrada de células T autoreactivas dentro de SNC¹⁹.

El puerperio²⁴

El porcentaje de brotes disminuye durante el embarazo, sobretodo en el tercer trimestre, pero aumenta significativamente durante los primeros 3 meses que siguen al parto²⁴. La reducción de brotes durante el embarazo se cree debida a secreciones de la unidad feto-placentaria que crean un microambiente Th2-similar, que limitaría la respuesta proinflamatoria y con ello el rechazo fetal^{25,26}. El riesgo aumentado de brote durante las primeras 3 a 12 semanas postparto sugiere que existe un cambio inmunológico consistente en el desarrollo de un proceso proinflamatorio suscitado como consecuencia del mecanismo del parto o tal vez por desinhibición pasiva dada la pérdida de la placenta que es una importante fuente de citoquinas antiinflamatorias y hormonas^{25,27}. Es posible también que la prolactina secretada en el postparto favorezca esta actividad proinflamatoria²⁸.

El estrés

En un estudio prospectivo se detectó que el estrés doblaba la posibilidad de brote durante las 4 semanas posteriores²⁹, y que esta asociación era independiente de la presencia de una infección. La base biológica

se relaciona con el hecho de que el estrés psicológico modula los mecanismos inmunológicos a través del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y provocaría un aumento de citoquinas proinflamatorias que establecen la base para el incremento de la actividad de la enfermedad³⁰.

Existe una asociación consistente entre el estrés y los brotes, pero no se ha podido establecer una relación causa efecto. No obstante debe de contemplarse el recomendar a los pacientes el uso de terapias conductuales o farmacológicas que ayuden a mejorar el estrés con el objeto de reducir la frecuencia de brotes.

Los inhibidores del TNF- α ³¹

Se ha descrito la aparición de manifestaciones clínicas en pacientes con EM, o la aparición de un síndrome clínico aislado, o una enfermedad desmielinizante similar a la EM, tras el uso de inhibidores del TNF- α ³²⁻³⁶. No está claro si estos son eventos casuales o si son efectos secundarios. Una explicación para estos resultados paradójicos, dado que los anti-TNF- α son productos inhibidores de una citoquina proinflamatoria, podría estar en relación con las funciones divergentes existentes entre los dos receptores que median las acciones del TNF.

El interferón gamma (IFN γ)

Los ensayos que probaron el IFN γ como tratamiento para la EM tuvieron que interrumpirse porque los pacientes empeoraban. Esto se explica porque el IFN γ , producido por las células del sistema inmunológico, realza el reconocimiento de los antígenos por parte de las células T.

Los tratamientos de segunda línea para la EM

Es de destacar el efecto inflamatorio de rebote que se ha descrito después de retirar el anticuerpo monoclonal natalizumab,³⁷ o el recientemente comercializado inmunosupresor fingolimod³⁸, ambos tratamientos muy efectivos para la EM. La patogenia de este fenómeno de rebote está en estudio, pues su aparición al retirar el producto es un factor limitante a la hora de su prescripción.

El tiempo medio entre la exposición a un factor precipitante y el comienzo de los síntomas del brote varía entre 2 y 6 semanas. Se ha objetivado mediante RM que hay realce con contraste en los meses previos al

inicio del brote³⁹. Este hallazgo confirma la hipótesis de que hay un periodo de pródromos previo, subclínico, que se inicia con la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) y termina con la inflamación del SNC, que en algún momento produce una disfunción que se hace evidente mediante el brote clínico. Así, no es excepcional ver a un paciente en brote y comprobar que la RM hecha unas semanas antes por haberla tenido programada por rutina, tenía lesiones nuevas realizadas con contraste aunque el paciente se encontraba asintomático en el momento de la realización RM.

2.6. Recurrencia de brotes

La recurrencia de los brotes es variable. Como media puede considerarse una cifra de 0,9 brotes/año en los pacientes en fase RR y de 0,3 brotes/año si se considera a todo el conjunto de pacientes independientemente del tipo evolutivo. En general el número de brotes desciende conforme van pasando los años, va incrementando la discapacidad neurológica y va aumentando la edad del paciente¹⁹.

2.7. Trascendencia de los brotes

La importancia del brote radica en que la recuperación incompleta va provocando acumulo de daño neurológico o discapacidad. La recuperación de un brote a menudo es incompleta¹³, habiéndose estimado que cada brote produce un incremento de 0.24 a 0.57 puntos en la Expanded Disability Status Scale (EDSS) (*Anexo I*). Un estudio con un amplio número de pacientes encontró que el 17% de los brotes, se sigue de recuperación incompleta ya al inicio y, un análisis de los datos de los ensayos clínicos realizados con la intención de medir la discapacidad inducida por los brotes, demostró la existencia del efecto residual del brote en la discapacidad⁴⁰.

También ha sido demostrado^{40,41} que alcanzan antes un EDSS de 6.0 (necesidad de apoyo unilateral constante o intermitente para caminar 100m) los pacientes que han tenido alta frecuencia de brotes, corto periodo de tiempo entre los 2 primeros brotes y poco tiempo en alcanzar un EDSS de 3.0 (paciente todavía ambulante pero con limitaciones).

Algunos expertos opinan que⁴²⁻⁴⁴ los brotes durante los primeros 5 años de la enfermedad se relacionan con discapacidad a corto pero no a largo plazo, y que los brotes influyen en la discapacidad de los pacientes

con EDSS bajos, pero no influyen en la progresión a la discapacidad irreversible una vez que se ha alcanzado un EDSS de 4.0 (paciente capaz de caminar 500m sin ayuda o descanso)^{43,45}.

Los tratamientos actuales van dirigidos a evitar el número de brotes lo más precozmente posible. Los ensayos clínicos han demostrado que el interferón beta (IFN β), el acetato de glatirámero (AG), el natalizumab y el fingolimod disminuyen la actividad inflamatoria tanto clínica (frecuencia de brotes) como radiológica de la enfermedad y se asume que por ello disminuirán también la progresión a la discapacidad. Publicaciones recientes, no obstante, no han podido demostrar que disminuir la frecuencia de brotes mediante el tratamiento con IFN β , tenga impacto sobre la discapacidad a largo plazo, ni siquiera cuando el tratamiento se ha iniciado de una forma precoz⁴⁶.

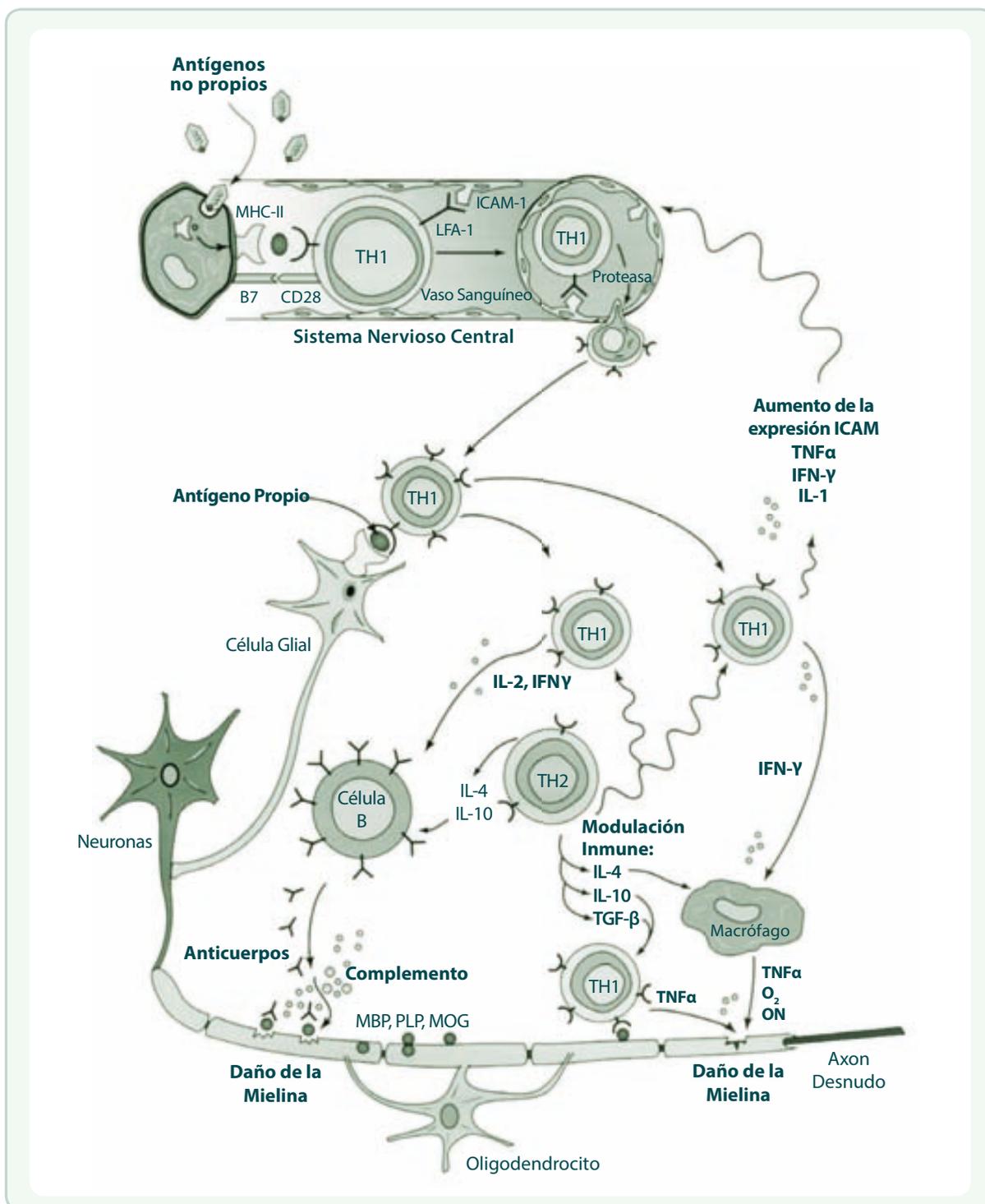
De todo lo descrito se deduce que el debate sobre discapacidad y brote continúa abierto.

2.8. Bases biológicas del brote

Todavía no se han clarificado los mecanismos exactos por los que se inicia la enfermedad y el brote.

El brote es la traducción clínica de una lesión inflamatoria aguda en la mielina del SNC, resultado de la pérdida de integridad de la BHE, con la consecuente migración de células inmunitarias reactivas que tienen como diana antígenos de la mielina y de los oligodendrocitos.

En algún momento, **fase de iniciación (Figura 3)** los linfocitos T (LT) autorreactivos de la sangre de las personas susceptibles genéticamente para la EM se activan, escapando del control de los mecanismos de tolerancia periférica. Se ha postulado que puede ser debido a mimetismo molecular (epítomos compartidos por la mielina y los posibles antígenos infecciosos) o por activación policlonal a través de superantígenos bacterianos o virales.

Figura 3: Inmunopatogénesis de la EM ⁴⁷

Antígenos no propios son presentados a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) al receptor de células T (TCR) de los linfocitos T helper 1 (Th-1) en la presencia de moléculas co-estimulantes B7 y CD28. Los leucocitos se van marginando hacia el endotelio cerebral mediante moléculas de adhesión (LFA-1 e ICAM-1) y liberan proteasas para facilitar la diapedesis hacia el sistema nervioso central. Dentro del sistema nervioso central, los Th-1 reconocerán al antígeno que les activó al principio y liberarán interferon- γ (IFN- γ) que activará a los macrófagos para liberar factor de necrosis tumoral (TNF), radicales de oxígeno (O_2) y óxido nítrico (ON), que fagocitarán la mielina. La secreción de interleuquina-2 (IL-2) por parte de los LTh-1 amplificará la respuesta promoviendo más la activación de los LTh-1 y su proliferación clonal. Los linfocitos T helper-2 (Th-2) promueven la producción de anticuerpos por parte de las células B, cuyo resultado es el depósito de complemento y la formación de complejos tóxicos que atacan las proteínas de la mielina (MBP: proteína básica de mielina; PLP: Proteína proteolípídica; MOG: mielina oligodendrocitaria). Los Th-2 pueden suprimir el ataque celular a la mielina por parte de los LTh-1 mediante la secreción de interleuquina-4 (IL-4), IL-10 y factor de crecimiento tumoral- β (TGF- β).

Posteriormente, **fase de trans migración**, los LT activados comenzarán a expresar/incrementar la expresión de moléculas de adhesión, lo que permitirá su unión y paso a través del endotelio activado de la BHE, que incrementa, a su vez, la expresión de moléculas de adhesión. El primer paso de la adhesión es mediado por selectinas. Esta adhesión es débil y permite que los linfocitos rueden a lo largo del endotelio. El segundo paso es mediado por integrinas (LFA-1), que permiten al linfocito unirse firmemente a las células endoteliales a través de sus ligandos (ICAM-1 y VCM-1), y con ello extravasarse a través del endotelio de la BHE al espacio perivascular que rodea la microcirculación del SNC. El paso final es el acceso de los LT al SNC mediante la secreción de metaloproteasas, que degradarán la matriz extracelular.

Dentro ya del SNC los LT autorreactivos reconocerán al antígeno que las activó al principio, el cual es presentado en el SNC por moléculas MHC- II de las células presentadoras de antígeno, principalmente microglía, pero también macrófagos y probablemente astrocitos.

Los LT reactivados iniciarán una respuesta inflamatoria de tipo Th1, mediada por un amplio espectro de citoquinas y quimioquinas. En los infiltrados inflamatorios abundan linfocitos CD4+ y linfocitos citotóxicos CD8+, siendo escasos los linfocitos B. La participación de linfocitos B queda no obstante demostrada por la existencia de inmunoglobulinas que se sintetizan en el SNC, responsables de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y la presencia de anticuerpos contra componentes de la mielina y de los oligodendrocitos.

El resultado final de esta cascada inflamatoria es la desmielinización, el daño oligodendrocitario y la transección axonal, siendo probable que esta transección axonal sea la culpable, en parte, de la resolución incompleta de los brotes. Los estudios de placas agudas muestran que los axones transectados se asocian a fenómenos de inflamación, pues hay presencia de linfocitos CD8 en su proximidad, o microglía activada. Estos datos podrían tener implicaciones terapéuticas (ventana terapéutica) pues el tratamiento precoz del brote al disminuir o limitar la fase inflamatoria de la enfermedad, podría hipotéticamente limitar la lesión axonal responsable principal de la discapacidad.

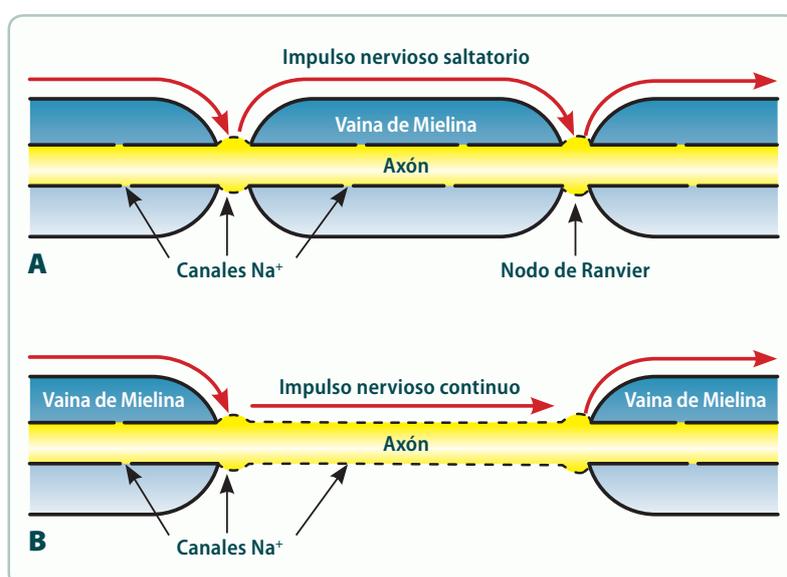
En la actualidad no disponemos de un patrón específico de toda esta respuesta inmune, ni marcadores inmunológicos del brote que podamos utilizar para precisar la actividad de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos.

Algunos autores han comentado que la compresión de las partes del SNC donde los axones están muy juntos y la expansión está restringida (ej: nervios ópticos, tronco cerebral y médula espinal), puede comprometer el suministro de sangre local añadiéndose al daño inflamatorio el fenómeno isquémico.

2.9. Bases biológicas de los síntomas del brote

Los síntomas que ocurren durante el brote parecen deberse al enlentecimiento o al bloqueo completo de la conducción axonal (*Figura 4*).

Figura 4: Conducción axonal



- A:** Conducción saltatoria: propia de los axones mielinizados. Aumenta la velocidad de conducción nerviosa sin tener que incrementar significativamente el diámetro del axón.
- B:** Conducción continua en un axón desmielinizado. La velocidad de conducción nerviosa es más lenta.

La velocidad de conducción en el axolema (membrana axonal) depende de la concentración de canales de sodio en los nódulos de Ranvier. Cuando se desmieliniza el axolema la densidad de los canales de sodio se ve reducida y por tanto la conducción saltatoria se ve afectada, lo que conlleva un enlentecimiento o bloqueo de la conducción y la aparición de los síntomas propios del brote⁴⁸. Una hipótesis alternativa es que los anticuerpos se unen a los canales de sodio, lo que convierte al axolema en inexcitable produciéndose el bloqueo de la conducción⁴⁹.

El óxido nítrico, producido por las células gliales dentro de las lesiones, también juega un papel reduciendo directamente la conducción axonal. Estudios en humanos han demostrado un incremento de la nitrógeno-óxido-sintasa (enzima responsable de la síntesis de óxido nítrico) en el LCR de pacientes con EM activa⁵⁰.

También se implica a las citoquinas en la disminución de la conducción axonal, específicamente al TNF- α y al IFN- γ ⁵¹. Esto explica, en parte, el empeoramiento transitorio de los síntomas de la EM durante la fiebre o las infecciones intercurrentes. Las citoquinas pueden también causar otros síntomas no focales como la fatiga, el cansancio y el embotamiento cognitivo que ocurren en ocasiones durante los brotes⁵².

Un brote nuevo puede producirse con características similares a uno previo. Esta recurrencia se debe a que se produce un aumento del área dañada en el borde de una antigua lesión.

Hay una tendencia a pensar que la expresión clínica del ataque inmune a la mielina dependerá de que las lesiones se produzcan en áreas elocuentes, pero hay que tener en cuenta que otros factores como la reserva funcional neurológica, la remodelación cortical y la naturaleza de la respuesta inmune en sí misma, pueden jugar también un papel soslayando los síntomas del brote.

2.10. Evolución espontánea del brote

Los síntomas propios del brote pueden desaparecer sin que medie ningún tratamiento. La teoría más aceptada para explicar este hecho es que se debe a la conjunción de dos factores: al control o finalización de la respuesta inflamatoria autoinmune y a la actuación de los mecanismos reparadores y compensatorios del SNC.

Control de la inflamación autoinmune

Al principio del curso de la enfermedad, la remisión rápida del brote se relaciona con mecanismos inmunológicos naturales. La microglia es estimulada a producir citoquinas antiinflamatorias y hay una reducción de los mediadores solubles inmunológicos. Algunos investigadores han evidenciado apoptosis programada en las áreas de mielina diana de los LT autorreactivos durante la recuperación espontánea del brote⁵³, lo que sugiere un mecanismo de automodulación. Los LT reguladores CD25+, LT citotóxicos CD8+, y las células Th2 mielino-específicas también parecen jugar un papel en la remisión⁵⁴.

Mecanismos reparadores y compensatorios en el SNC

La remielinización forma parte del proceso de recuperación del brote de EM. Tras la aparición de los fagocitos liberados para absorber los productos de la degradación de la mielina, se liberan citoquinas y factores de crecimiento

por parte de la microglia y de los astrocitos, para promover la regeneración de la mielina y reparar el daño agudo asociado con el paso de sustancias tóxicas dentro del SNC. Las células precursoras de los oligodendrocitos aparecen, proliferan y se diferencian en células formadoras de mielina que ayudan a repoblar y reparar la lesión activa⁵⁵.

Algunos autores han sugerido que el desarrollo de canales de sodio en áreas desmielinizadas del cerebro, restaura la conducción de los potenciales de acción y contribuye a la quiescencia de la enfermedad⁵⁶.

La evidencia por RM funcional de la reorganización funcional del córtex cerebral durante la recuperación del brote, implica que la adaptación cortical puede minimizar los efectos irreversibles del daño tisular en los estadios precoces de la EM⁵⁷.

Se ha estudiado el efecto de la MP en el tratamiento del brote en muestras de sangre periférica con resultados que apoyan que el tratamiento del brote con MP induce efectos inmediatos en el sistema inmune después del tratamiento que deben contribuir a la mejoría clínica y radiológica de los pacientes⁵⁸.

2.11. Bases biológicas de las secuelas

Hay varias teorías para justificar la falta de recuperación del brote.

Una explicación sería que, con el tiempo, los brotes de inflamación repetidos conllevan el desarrollo de astrocitos y gliosis en las zonas lesionadas, que resultan ser una barrera física para la remielinización. Esta "evolución" de un proceso inflamatorio a un proceso neurodegenerativo se asocia con daño axonal permanente y el progreso de la enfermedad. La pérdida axonal, no obstante, puede ocurrir muy pronto, más pronto de lo que tradicionalmente se ha venido pensando⁵⁹.

Otra explicación sería la regulación al alza de p53 en los oligodendrocitos debido a que el daño previo hace a los oligodendrocitos susceptibles a dañarse inmediatamente en el siguiente brote. Los análisis de regiones lesionadas en pacientes con EM muestran elevaciones en la expresión de ligandos de receptores de muerte y de p53 en oligodendrocitos⁶⁰. La sobreexpresión ectópica de p53 en este subtipo celular activa la expresión de miembros de los receptores de muerte, como el receptor de Fas, DR4 y DR5, y se induce muerte celular.

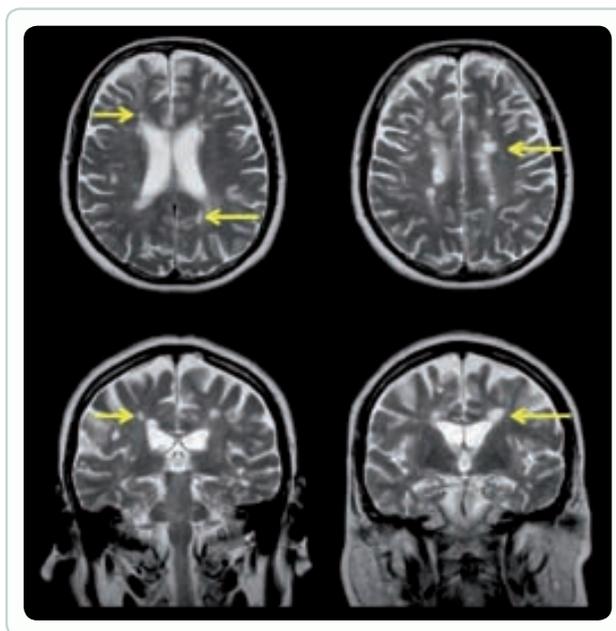
Está claro que la reducida capacidad de reparación conlleva el comienzo de la acumulación de déficits neurológicos y funcionales que marcan la transición a la fase progresiva de la enfermedad y al comienzo de discapacidad acumulativa ⁶¹.

2.12. RM de las lesiones activas

La RM es hoy por hoy el único biomarcador del que disponemos para demostrar la diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes de la EM ⁶². La RM tiene una alta sensibilidad (95%) para detectar las lesiones desmielinizantes del cerebro y de la médula espinal, y para detectar la variación temporal de las mismas, así como una alta especificidad si se tienen en cuenta los criterios de RM de Barkhoff ⁶³ y Tintoré ⁶⁴.

Todas las placas de EM se muestran, con independencia del sustrato patológico o fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias potenciadas en densidad protónica y T2 (**Figura 5**).

Figura 5: RM en secuencia T2



Las flechas indican lesiones en sustancia blanca: "placas"

La actividad (agravación) radiológica de la EMRR se mide por la detección de lesiones que realzan con el contraste y por la detección de lesiones nuevas o que han aumentado de tamaño en las secuencias T2. La utilización combinada de estas dos secuencias (T1 con contraste y T2) incrementa hasta en un 10-15% la detección visual de lesiones activas en relación con la utilización aislada de las secuencias T1 con contraste ^{65,66}.

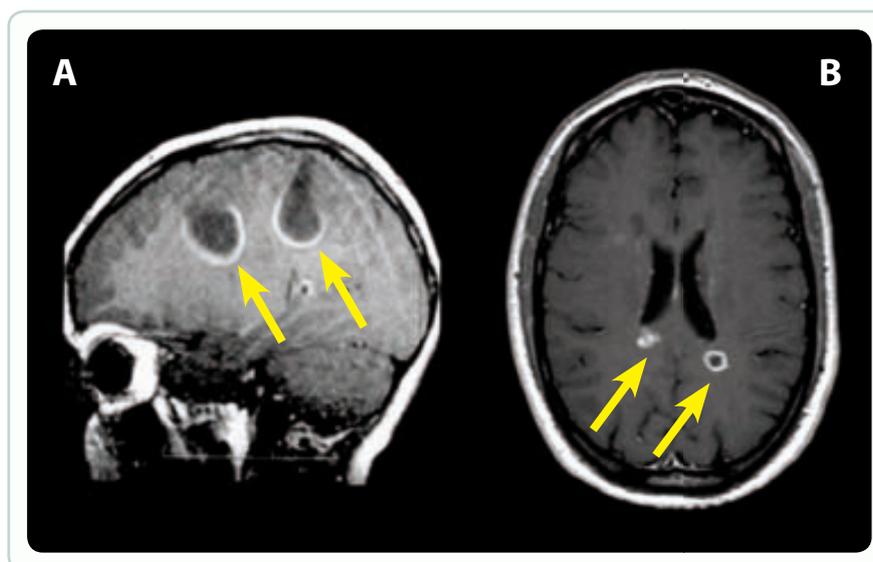
T1 RM con contraste

El realce con contraste se produce por el paso de este a través de la rotura de la BHE en los sitios donde hay lesiones activas^{67,68}. En las lesiones crónicas inactivas puede romperse la BHE de forma persistente y haber realce, pero no es lo habitual. La intensidad del realce depende de la dosis de contraste y también de la extensión de la disfunción de la BHE. El realce puede ser homogéneo o en anillo. El anillo puede ser abierto o cerrado. El anillo abierto es característico de las lesiones de EM y permite diferenciarlo del realce en anillo cerrado propio de los tumores o los abscesos⁶⁹.

La consideración de que el realce con contraste de una lesión indica actividad inflamatoria se fundamenta en varios datos objetivos:

1) Las lesiones de nueva aparición, visibles en las secuencias potenciadas en T2, son las que muestran realce (**Figura 6**), 2) las lesiones con realce son más numerosas durante las fases de brote clínico, 3) la duración del realce se mantiene entre 2 y 8 semanas⁷⁰, tiempo similar al de la duración espontánea de los brotes, 4) virtualmente cada lesión activa en la médula se acompaña de nuevos síntomas y 5) el número de lesiones con realce se correlaciona con los niveles de proteína básica de la mielina en el LCR (marcador de destrucción miélica)¹.

Figura 6: RM craneal (secuencias potenciadas en T1 tras la administración de contraste)

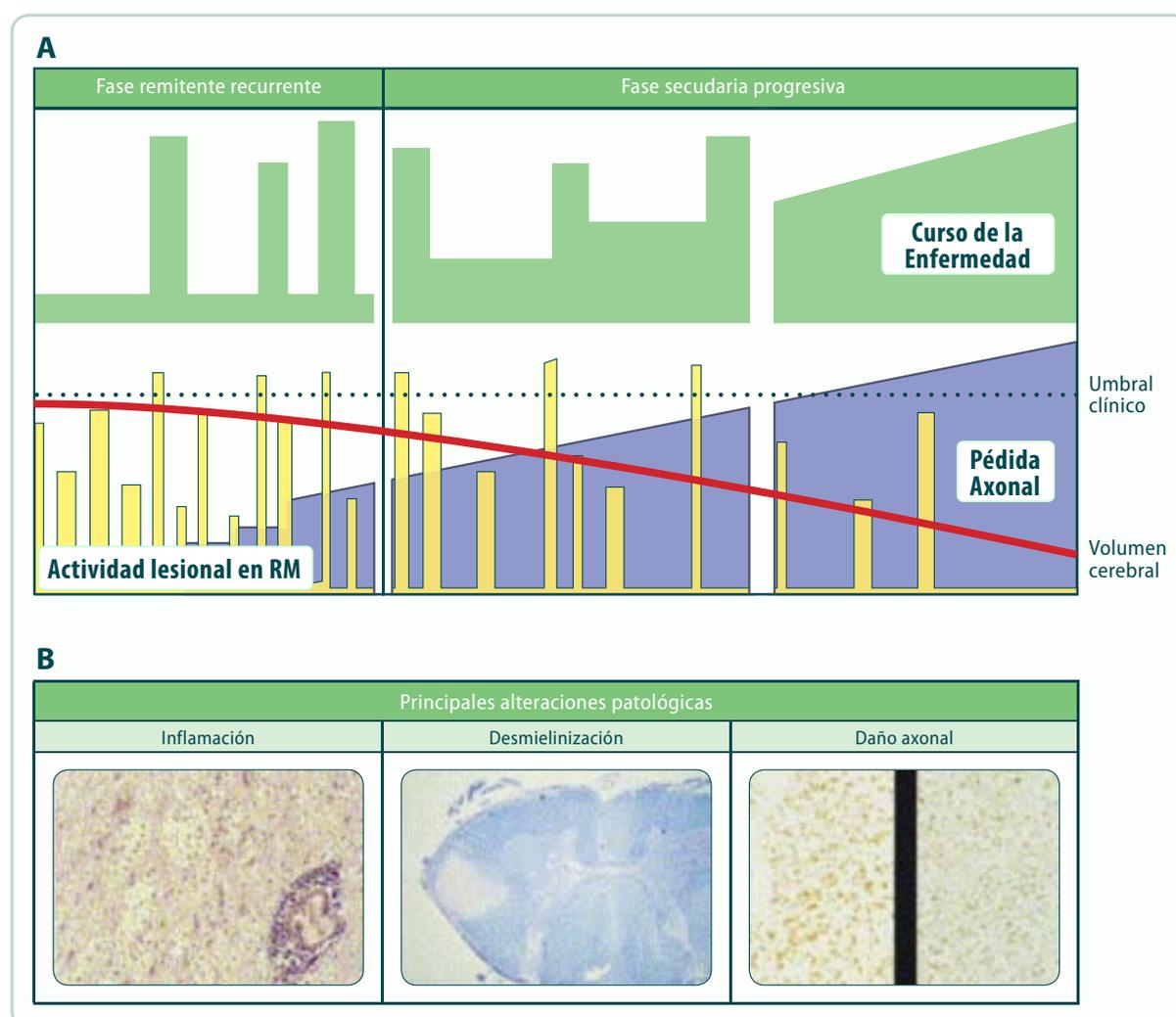


Dos pacientes con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular y en anillo (A); y en anillo completo e incompleto (B).

¹ <http://abdem.mforos.com/470617/1372626-la-resonancia-magnetica-en-el-diagnostico/>

Se ha observado que la actividad de la enfermedad valorada por RM es de 5 a 10 veces superior a la actividad clínica medida por la aparición de brotes (Figura 7)^{67,71} que más del 90% de las lesiones que realzan no pueden ser identificadas por signos o síntomas⁷², y que el paciente puede tener más de un área inflamada en el momento de brote, que clínicamente se percibe como monosintomática (una sola lesión justifica toda la clínica) en lugar de como polisintomática (una sola lesión no justifica la clínica).

Figura 7: Disociación clínico radiológica de la EM



Puede observarse que la actividad radiológica representada por las barras amarillas, es mayor que la actividad que se percibe clínicamente representada por las barras verdes.

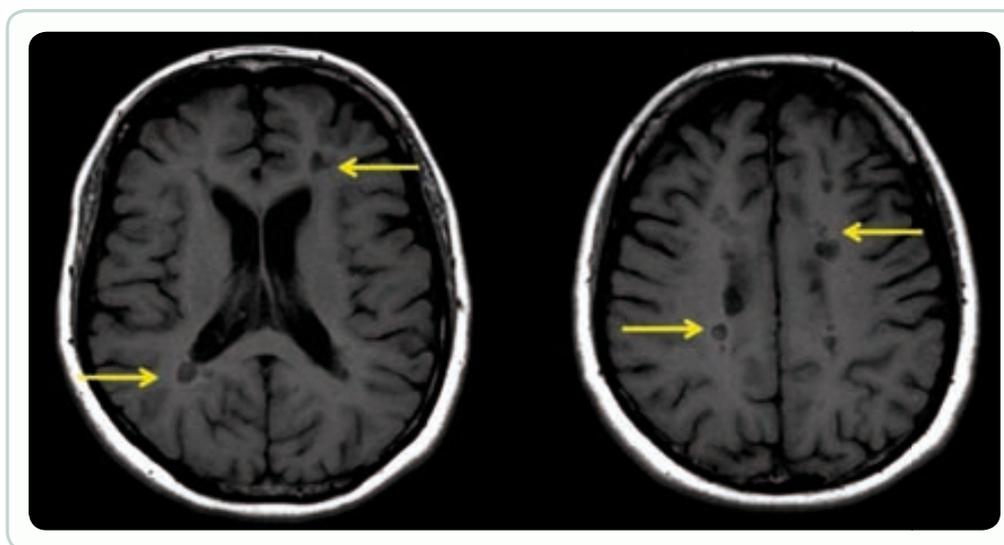
La franja azul representa el daño axonal, que va en aumento a lo largo del tiempo.

Algunos estudios sugieren que las lesiones que realzan con contraste en T1 podrían predecir un brote inmediato, pero otros lo descartan. No se ha dado una explicación exacta para esta incongruencia. Puede ser debida a factores tales como afectación de áreas no elocuentes del cerebro, neuroplasticidad que logra

enmascarar el daño lesional, presencia de lesiones medulares no tenidas en cuenta, lesiones que no afectan funcionalmente debido a que hay mecanismos de seguridad que permiten seguir produciendo la transmisión, o afectación funcional real que no es percibida por el paciente como puede ser el deterioro cognitivo sutil. Sin embargo, en general, los pacientes con alta actividad RM medida por lesiones que realzan con contraste, tienen más brotes concurrentes o posteriores⁷³.

En las secuencias T1 pueden verse también lesiones hipointensas que se producen o por aumento del contenido de agua en el espacio extracelular por disrupción de la BHE, o por destrucción tisular. En la fase inflamatoria aguda las lesiones hipointensas en T1 realzan con contraste y algunas se resolverán con el tiempo. En la fase inactiva crónica, las lesiones hipointensas en T1 que no realzan con contraste, reciben el nombre de agujeros negros (**Figura 8**), aparecen bien delimitadas del tejido circundante y reflejan el grado de lesión axonal y destrucción tisular.

Figura 8: RM cerebral en secuencia T1 que muestra agujeros negros



Evaluación en el plano axial, en secuencia T1.
Múltiples imágenes hipointensas (agujeros negros) en ambos centros semiovais.

T2 RM

Las lesiones nuevas se definen como un área de hiperseñal en T2 que aparece en una zona de tejido que era normal en un estudio realizado previamente en secuencias T2. También se considera nueva una lesión contigua a una lesión preexistente pero conectada a ella por un área de baja señal relativa. La utilización de

secuencias T2 en la detección de lesiones activas requiere el seguimiento estricto de unas recomendaciones que permiten alcanzar grados de precisión y reproducibilidad aceptables pues en caso contrario hay una gran variabilidad interobservador. También es imprescindible que las exploraciones craneales a comparar, se hayan obtenido en las mismas condiciones de posicionamiento.

La RM tiene valor para el diagnóstico, para el seguimiento radiológico de la evolución natural de la enfermedad y para objetivar el efecto de los tratamientos, pero no está claro su valor como marcador predictivo de brotes o progresión.

2.13. Estimulación magnética transcraneal

Los potenciales evocados son más útiles que la RM para detectar el daño funcional. Entre las pruebas neurofisiológicas, la estimulación magnética transcraneal (Potencial Evocado Motor) es la más sensible para hacer el seguimiento de la recuperación de los brotes, para cuantificar la discapacidad motora y para detectar la respuesta al tratamiento. Varios estudios sobre los cambios en los potenciales evocados motores han demostrado de manera inequívoca una buena correlación entre el tiempo de conducción motora central y la puntuación en el sistema funcional piramidal de la escala EDSS⁷⁴ durante los brotes⁷⁵ o durante la recuperación de los brotes⁷⁶, y que el retraso en los tiempos de conducción motora central es totalmente coherente con el tipo y el grado de anormalidad electrofisiológica, siendo la desmielinización central la responsable del aumento de la dispersión temporal o incluso del bloqueo de las señales de las vías motoras del SNC⁷⁷.

A pesar de su interés es una técnica no utilizada en la práctica clínica diaria ni en la investigación en ensayos clínicos.

3. TRATAMIENTO DEL BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3.1. ¿Qué brotes tratar?

El objetivo del tratamiento del brote de EM es disminuir su duración, su intensidad y sus secuelas. No ha sido discutido en la literatura médica qué brotes hay que tratar y qué brotes no hay que tratar, siendo variadísimos los factores que influyen en la decisión de tratar.

No existe una definición consensuada de intensidad de brote. La mayoría de los autores que han trabajado sobre el tratamiento del brote han medido su grado de gravedad en relación a la puntuación del EDSS porque se muestra sensible. Algunos autores han utilizado además la batería de pruebas llamada Multiple Sclerosis functional Composite (MSFC) y han observado que también es sensible a los cambios de la intensidad del brote, si bien con una dinámica de recuperación diferente que puede aportar información complementaria a la que proporciona la escala EDSS⁷⁸.

La mayor parte de los especialistas optan por no tratar los brotes leves, considerando como tales los síntomas sensitivos que no conllevan cambios importantes en la exploración o vida del paciente, y tratar los brotes que producen síntomas moderados o graves, que provocan discapacidad o interfieren en la calidad de vida. En general, suelen tratarse los brotes que producen síntomas visuales, motores o cerebelosos, pero a veces es necesario tratar los que producen incomodidad como es el caso de algunas parestesias.

Como ya se ha explicado anteriormente, muchos brotes, sobretudo al principio, se recuperan casi totalmente de forma espontánea y **no está claramente demostrado que tratar el brote sirva para disminuir las secuelas**, por lo que podría cuestionarse la necesidad de tratar el brote, pero hay un aspecto que no debe de ser olvidado y es el psicológico. Se sabe por algunos estudios y por la experiencia clínica, que el brote provoca importante estrés psicológico^{79,80}. Dado que los corticoides acortan la intensidad y la duración del brote y por tanto la duración de la discapacidad temporal^{79,81}, el tratamiento merece la pena para el paciente, pues lo que desea es verse discapacitado el menor tiempo posible.

En lo que se refiere al tiempo de ventana terapéutica, si el acceso de células y factores séricos proinflamatorios al SNC es un paso obligado en la patogénesis de las lesiones de EM, el tratamiento antiinflamatorio con corticoides debería de ser precoz, pero no hay estudios al respecto.

3.2. Tratamientos para el brote de EM

3.2.1. Reposo

En 1987 se realizó un estudio⁸² que incluyó el tratamiento de 99 brotes en 55 pacientes. Se comparó el efecto del tratamiento de sólo reposo en cama con reposo en cama combinado con ACTH, y no se encontraron

argumentos convincentes a favor de que la combinación reposo/ACTH fuera mejor que sólo el reposo, ni a corto ni a largo plazo. El hecho de que fuera retrospectivo pudo influir en los resultados.

3.2.2. Corticoesteroides

Los ensayos con corticoides, potentes antiinflamatorios e inmunosupresores, comenzaron con el reconocimiento de la EM como enfermedad autoinmune.

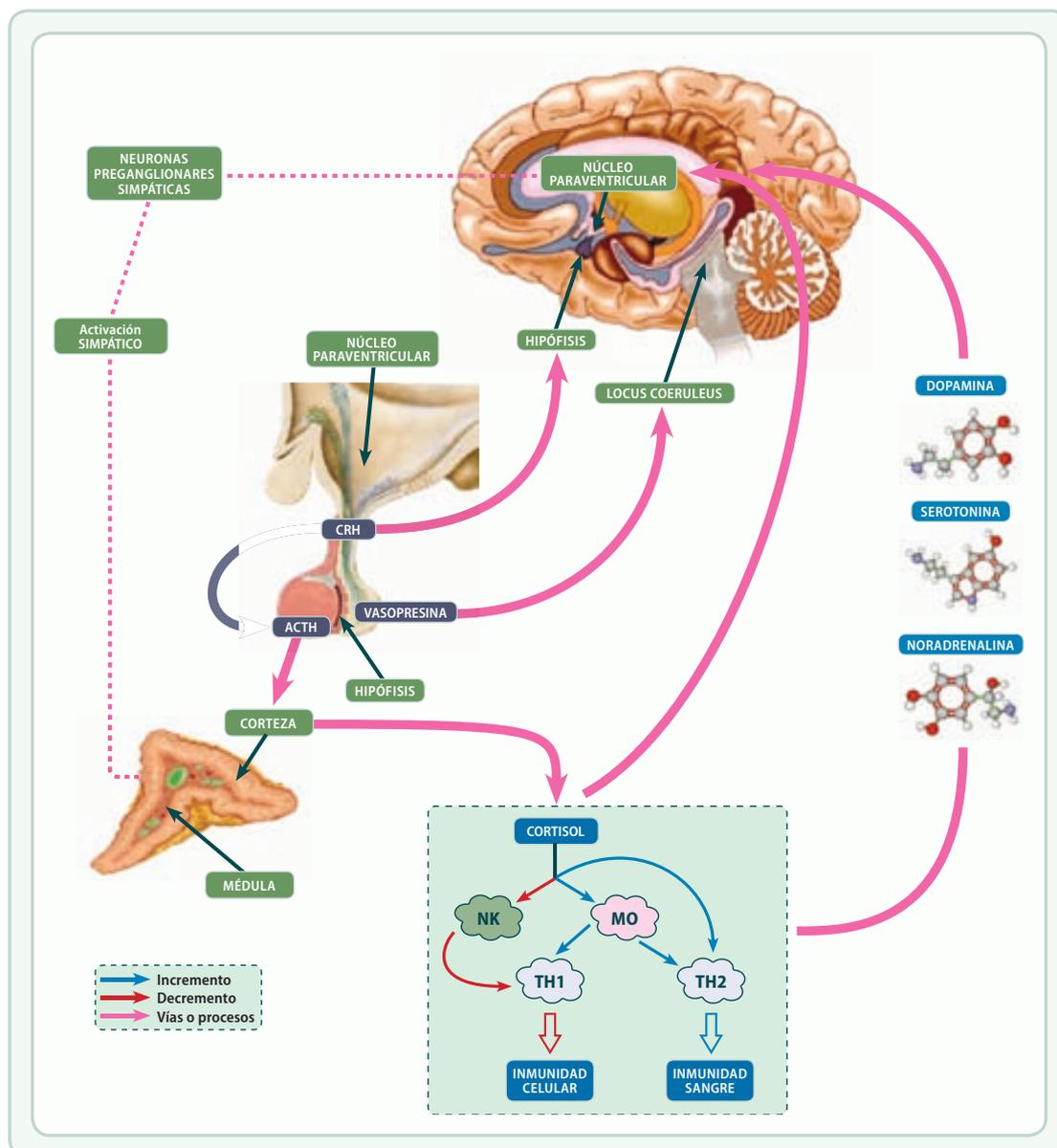
Al principio se utilizó la **ACTH (corticotropina)**, normalmente de forma intramuscular, ya que induce la producción de esteroides endógenos y algunos estudios habían demostrado que aceleraba la recuperación del brote^{83,84}, pero en 1983 Abbruzzese⁸⁵ demostró en un ensayo clínico, que la MPiv actuaba más rápido que la ACTH y no tenía efectos secundarios. Aunque esta observación fue confirmada por algunos⁸⁶, pero no por todos⁸⁷, la MPiv empezó a suplantar a la ACTH para el tratamiento del brote de EM. Abbruzzese utilizó la MP a dosis suprafisiológicas, en forma de bolus, siguiendo la estela de lo que se había hecho en trasplante renal, nefritis lúpica, artritis reumatoide, anemia aplásica y algunos casos de EM^{88,89}. La MPiv es el tratamiento que finalmente se afianzó y perdura hasta nuestros días.

3.2.2.1. Mecanismo de acción de los corticoides

Las interacciones entre el sistema nervioso, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y los componentes del sistema inmune innato y adaptativo son la clave de la regulación de la inflamación y la inmunidad (**Figura 9**)^{90,91}. El mal funcionamiento de este circuito por hiper o hipoactividad, será la causa de los cambios inflamatorios sistémicos y de la inmunidad.

El estímulo inmunitario se inicia cuando las citoquinas y los mediadores inflamatorios activan los receptores periféricos del dolor cuyos axones llegan a los ganglios dorsales espinales. Las vías sensoriales correspondientes trasladarán los impulsos hasta el lemnisco, el cual llevará las señales dolorosas al tálamo y a la corteza neurosensorial. La activación de esta vía nociceptiva terminará estimulando la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, y los glucocorticoides liberados inhibirán la síntesis de citoquinas y mediadores de la inflamación, cerrando este circuito neuroendocrino. Las citoquinas también pueden activar directamente el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Figura 9: Vías del estrés: eje simpático-adreno-medular y eje hipotalámico-pituitario-adrenal



CRH: Hormona liberadora de corticotropina - ACTH: Corticotropina - MO: Monocitos
 NK: Natural Killer - TH1: linfocitos T helper 1 - TH2: linfocitos T helper 2

El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal regula la secreción de la hormona liberadora de **corticotropina** por la hipófisis anterior y la corticotropina inducirá la síntesis de cortisol por la corteza adrenal. La mayoría del cortisol secretado (90%) se unirá a globulinas de la sangre, siendo el cortisol libre la forma biológicamente activa de la hormona. El cortisol se une ávidamente a los **receptores de los glucocorticoides** que se expresan prácticamente en todas las células siendo estos receptores los que inhiben la inflamación mediante diferentes mecanismos, tanto genómicos (directos e indirectos), como no genómicos. La rapidez con la que alivian los brotes se pone en relación con mecanismos no genómicos⁹².

Los efectos no genómicos se producen bien a través de receptores específicos de membrana celular, bien a través de proteínas no específicas y lípidos de membrana⁹². Los receptores específicos de membrana están bien descritos en linfocitos y en células neurales⁹³ y su activación conduce a la disrupción del potencial de membrana mitocondrial, lo que conllevará apoptosis⁹⁴. Se ha demostrado en la EAE⁹⁵ que la apoptosis de las células T inducida por corticoides es la que orquesta la inflamación del SNC. La evidencia también sugiere que únicamente las dosis altas de esteroides producirán apoptosis⁹⁶.

Los niveles celulares de receptores α y β de glucocorticoides influyen en la sensibilidad de las células a los glucocorticoides, siendo más resistentes a ellos las células con altos niveles de receptores β ⁹⁷. La citoquinas proinflamatorias TNF- α e interleuquina 1, regulan al alza los niveles del receptor β de los glucocorticoides^{98,99}.

Los corticoides también reducen la inflamación disminuyendo la migración de células inflamatorias dentro del SNC ya que:

- Disminuyen la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y (LFA-1) que son las necesarias para que se produzca la extravasación linfocitaria a través de la BHE¹⁰⁰. Disminuyen la expresión de los receptores de los leucocitos activados que median en la inflamación (VLA-4, LFA-1) de los pacientes con EM¹⁰¹.
- Inhiben la secreción de enzimas proteolíticas en las células endoteliales de los vasos del SNC implicadas en la lisis de la membrana basal de la BHE, por lo que limitan la diapédesis de los linfocitos y de sustancias solubles al SNC¹⁰².
- Reducen la transmigración de monocitos a través de la BHE¹⁰³.
- Una sola inyección de corticoides iv disminuye el número de linfocitos TCD4 (helper/induced) y linfocitos B, pero no de los linfocitos CD8 (citotóxicos/supresores)^{104,105}.
- Inhiben la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-12) por diferentes mecanismos y favorecen la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10)¹⁰⁶, probablemente debido al diferente número de receptores, a la diferente afinidad, o al estado de activación de los respectivos grupos de linfocitos.

- Suprimen predominantemente las citoquinas segregadas por LTh-1 y elevan el nivel de citoquinas Th-2 como IL-4 y TGF- β , lo que resulta beneficioso en EM. Es muy interesante ver como las células T encefalitógenas generadas en presencia de IL-4 y dexametasona son incapaces de producir la encefalitis alérgica experimental (EAE), modelo animal de EM ¹⁰⁷.
- Reducen la expresión de receptores de citoquinas (CXCR3) de los LT periféricos y por tanto disminuyen el reclutamiento de leucocitos en el SNC ¹⁰⁸.
- Inhiben la producción de óxido nítrico (ON), molécula efectora principal de los macrófagos y microglia que causa la destrucción de oligodendrocitos.
- Reducen expresión de MHC-II en la microglia durante la EAE, interfiriendo con la presentación de antígenos y activación de las células T ¹⁰⁹.
- Inducen la actividad de un tipo de células derivadas de células mieloides supresoras (MDSC) ¹¹⁰, que juegan un papel importante en la génesis tumoral por ser guardianes tumorales, pero que además también interfieren la EAE a través de la producción de citoquinas antiinflamatorias ¹¹¹ lo que sugiere que pueden contribuir a la eficacia del tratamiento de la EM con corticoides.
- Disminuyen el número de linfocitos B circulantes y los niveles de inmunoglobulinas. Hay estudios de LCR que muestran disminución de la síntesis intratecal de IgG después del tratamiento con esteroides ¹¹².

3.2.2.2. Evidencias para la utilización de Corticoides ^{114,115} (Tabla 1)

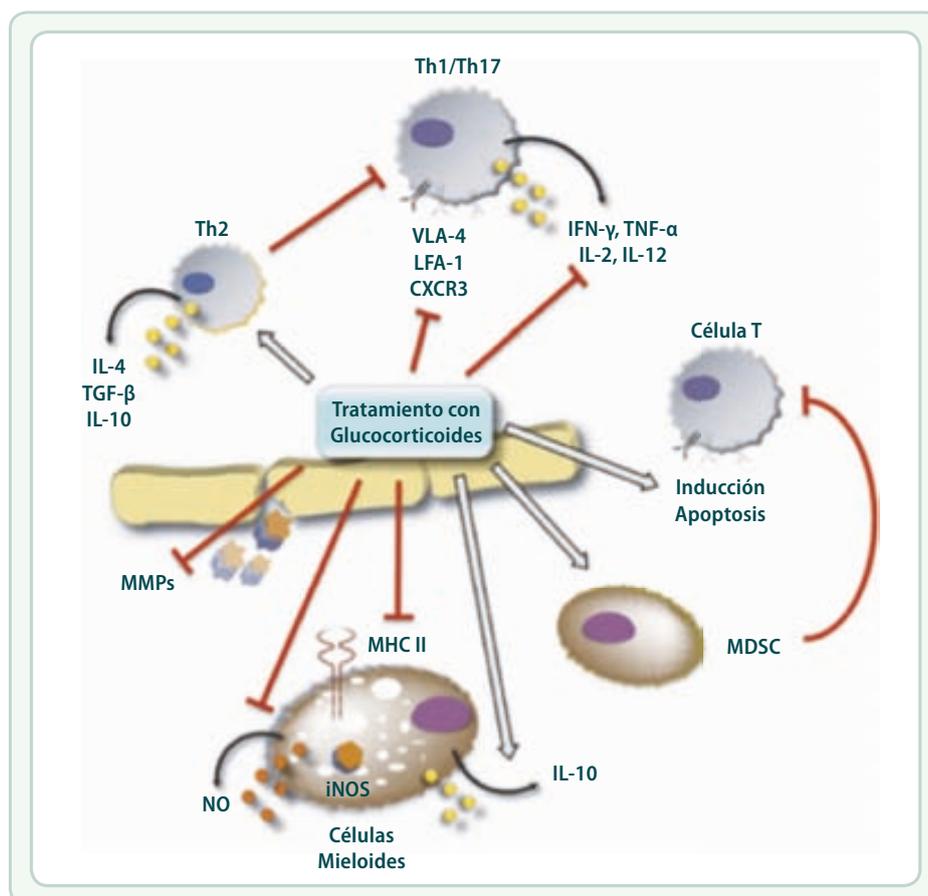
Los corticoides se han utilizado para el tratamiento del brote de EM desde la década de los 50 ^{116,117} pero hasta 1970 no se hizo el primer ensayo que estableció la evidencia de su utilidad.

Ensayos de corticoides frente a placebo

Rose y cols. ⁸⁴ en 1970 llevaron a cabo el primer ensayo, que es además el que ha incluido más pacientes hasta la fecha (n=197). Fue un estudio que comparó la **ACTH intramuscular** frente a **placebo**. Los pacientes tratados con ACTH fueron más propensos a mejorar y lo hicieron antes, pero no hubo evidencia de que mejoraran en mayor grado. Una contribución importante de este estudio es que proporcionó una hoja de ruta para los

posteriores ensayos terapéuticos del tratamiento del brote. La comparación de las puntuaciones de las 7 escalas de evaluación que se utilizaron permitió concluir a los investigadores que la escala DSS (Disability Status Scale) y la puntuación de los sistemas funcionales, evalúan adecuadamente los cambios clínicos del paciente, ya que de todas las medidas utilizadas en el estudio, estas fueron las más consistentes al cambio.

Figura 10: Mecanismo de acción de los glucocorticoides en el control de la neuroinflamación ¹¹³



Acciones terapéuticas de los glucocorticoides (GC) en la EAE y en la EM. Los GC inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias por los linfocitos T (LT) helper 1 (Th-1) [interferón (IFN)- γ], y regulan a la baja la expresión de moléculas de adhesión celular [antígeno muy tardío (VLA) -4] y receptores de quimioquinas (CXCR3). Por el contrario aumentan la secreción de citoquinas anti-inflamatorias por los LT-Th2 [interleuquina (IL)-4] y ejercen un efecto supresor sobre los LTh-1. Los GC, adicionalmente, inducen apoptosis de los LT y provocan la expansión de derivados de células supresoras mieloides (MDSCs), que influyen negativamente sobre la actividad de los LT. Los GC restauran la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) mediante metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Los GC disminuyen la producción de óxido nítrico (ON) por células mieloides como los macrófagos a través de la inhibición de la ON sintetasa inducible (iNOS), y la regulación a la baja del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) II interfiere con la activación de los LT. También favorecen la secreción de la IL anti-inflamatoria IL-10 por células mieloides.

LFA: linfocitos funcionalmente asociados al antígeno - **TGF:** factor de crecimiento tumoral
TNF: factor de necrosis tumoral.

Durelli y cols. ¹¹⁸ en 1985, llevaron a cabo el primer ensayo con corticoides por **vía iv** frente a **placebo**. Durante 15 días, 13 pacientes recibieron un total de 7035mg de MPiv. A partir de entonces, estos pacientes y los que recibieron placebo fueron tratados con prednisona oral en pauta descendente lenta durante

120 días. Los investigadores observaron que la MPiv acortó la duración clínica de los brotes y aumentó la posibilidad de mejorar en 15 días. La MPiv fue relativamente bien tolerada, pero la mayoría de los pacientes desarrollaron efectos secundarios durante el largo periodo con prednisona en pauta descendente.

Milligan y cols.¹¹⁹ en 1987, trataron a 50 pacientes, 22 en brote y 28 en fase progresiva, con **MPiv** 500mg/24h (dosis total 2500mg) o con **placebo** durante 5 días. Tras el brote el déficit residual por la puntuación DSS fue significativamente menor en el grupo MPiv a las semanas 1 y 4 de tratamiento.

Filipovic y cols.¹²⁰ en 1997, evaluaron los efectos de **MPiv** 1g/24h o **placebo** durante 5 días sobre los potenciales evocados cognitivos en pacientes en brote. El potencial evocado cognitivo detecta la modificación del potencial eléctrico producido por el sistema nervioso en respuesta a una actividad cognitiva, y se registra a través de técnicas neurofisiológicas. En este estudio los potenciales cognitivos se registraron antes y después del tratamiento. En el grupo tratado con MP, el pico de la latencia de la onda P3 se redujo significativamente ($p = 0,006$), mientras que los picos de las latencias de las otras ondas (N1, P2 y N2) se mantuvieron sin cambios. Los potenciales no se modificaron en el grupo placebo. Los autores concluyeron que las dosis altas de MPiv tenían un efecto beneficioso, en los potenciales cognitivos en pacientes con EM.

Sellebjerg y cols.¹²¹ en 1998, aleatorizaron 25 pacientes para recibir **placebo** o **MPo** 500mg durante 5 días, con una retirada progresiva durante 10 días (dosis total de esteroides 3676mg). Los pacientes tratados con MPo mejoraron la puntuación de la EDSS en al menos 1 punto a la 1, 3 y 8 semanas. Un estudio similar en neuritis óptica, demostró también beneficio con el mismo régimen de MP¹²².

Tres meta-análisis de los estudios publicados apoyan la utilidad de los corticoides para mejorar el grado de recuperación del brote a corto plazo en relación al placebo:

Filippini y cols. en el meta-análisis que realizaron en el año 2000¹²³ incluyeron 6 ensayos con un total de 377 pacientes aleatorizados (199 con tratamiento, 178 con placebo). Los fármacos analizados fueron MP (4 ensayos, 140 pacientes) y ACTH (2 ensayos, 237 pacientes). Un ensayo utilizó la **vía oral** (500mg/24h x 5 días y pauta descendente durante 5 días) y tres **la iv** (500mg/24h o 1000mg/24h x 5 días en 2 ensayos y

15mg/kg/24h x 3 días en un tercero). Tanto la **MP** como la **ACTH** minimizaron el riesgo de empeorar o no mejorar en las 5 semanas siguientes al brote (odds ratio[OR]=0,37, 95% intervalo de confianza [CI]0,24-0,57). Este resultado implica que por cada 1000 pacientes tratados con ACTH o MP, 247 pacientes más mejorarán a las 5 semanas en comparación con los tratados con placebo. El efecto fue mayor para la MPiv que para la ACTH, pero no de forma significativa. La duración del tratamiento con MP en pauta corta (5 días) o larga (15 días) no mostró diferencias. Sólo 1 estudio (51 pacientes) aportó datos después de 1 año de seguimiento y no hubo diferencias entre la MPo y el placebo en la prevención de nuevos brotes o en la mejoría de la discapacidad a largo plazo. No se dispuso de datos más allá de 1 año de seguimiento que puedan indicar que los esteroides o la ACTH tengan efecto en la progresión a largo plazo. Un estudio aportó la falta de efectos adversos del tratamiento con ciclos cortos de MPiv. A la inversa, los síntomas gastrointestinales y psíquicos fueron significativamente más frecuentes en la dosis alta de MPo que en el grupo placebo. El aumento de peso y el edema fueron significativamente más frecuentes en el grupo de ACTH que en los controles.

Miller y cols. incluyeron 5 artículos en su meta-análisis en 2000 ¹²⁴ para evaluar la eficacia de la MP a diferentes dosis en comparación a otros corticoides o ningún tratamiento. Tres estudios compararon dosis altas de MP con placebo y demostraron el efecto positivo de la **MPiv** sobre la reducción de la puntuación de la EDSS en una media de 0,76 en comparación con el **placebo** a la 1 o 3-4 semanas. Un estudio fue con MPo y detectó diferencias significativas entre la MPo y el grupo placebo después de 8 semanas, pero no después de 1 año.

Brusaferrri y Candelise en su meta-análisis en 2000 ¹²⁵, seleccionaron 12 estudios para tratamiento de la EM y la neuritis óptica con corticoides, sin tener en cuenta el tipo de corticoide, dosis, vía de administración ni la duración del tratamiento, con el objeto de calcular la odds-ratio global para el número de pacientes sin mejoría funcional y pacientes con nuevos brotes. Los ensayos incluyeron un total de 1714 pacientes: 998 con EM y 716 con neuritis óptica. Los corticosteroides produjeron una reducción significativa de la discapacidad o alteración de la agudeza visual a los 30 días (OR ratio 0,49, IC 95% 0,37- 0,64). La mejoría no fue estadísticamente significativa en el seguimiento a más tiempo (0,85, IC 95% 0,67-1,09). El tratamiento no redujo significativamente el número de nuevos brotes (0,74, IC 95% 0,54-1,01). Los autores concluyeron que tanto las dosis bajas como las altas fueron eficaces a los 30 días y que los esteroides son eficaces en la

aceleración de la recuperación a corto plazo en pacientes con EM o neuritis óptica, quedando por determinar si los esteroides son también eficaces para reducir el riesgo de recidiva, así como la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Ensayos comparativos del tipo de corticoide

Abruzzese y cols.⁸⁵ en 1983 fueron los primeros en comparar 2 tipos de corticoides para el tratamiento del brote de EM: la **ACTH** frente a la **MPiv**. Ambos grupos de tratamiento mejoraron los síntomas del brote y no modificaron el curso de la enfermedad a largo plazo. La MP mostró ser rápidamente eficaz y careció de efectos adversos.

Barnes y cols.⁸⁶ en 1985, también compararon la **ACTH** con la **MPiv** en un estudio. La MPiv produjo una recuperación más rápida que la ACTH a los 7 y 28 días. A los 3 meses no encontraron diferencias.

Thompson y cols.⁸⁷ en 1989, también compararon la **ACTH** con la **MPiv**. No encontraron ninguna diferencia entre la ACTH y la MPiv en la puntuación de la EDSS entre los 3 días y 3 meses postratamiento. Dados estos resultados y que la ACTH produce una liberación no selectiva y en cantidades impredecibles de esteroides por parte de las suprarrenales¹²⁶⁻¹²⁸ la MPiv se fue afianzando para el tratamiento del brote.

Milanese y cols.¹²⁹ en 1989, compararon en un ensayo **ACTH** con **dexametasona** y **dosis bajas de MPiv**. Tanto la ACTH como la dexametasona fueron más efectivas que la MP a dosis bajas, considerando el cambio en la puntuación de la EDSS a los 7 y 30 días postratamiento. Los grupos no fueron comparables en términos de duración media de la enfermedad (43 meses de ACTH vs 75-85 meses para los demás), ni en la puntuación del EDSS pre-brote (2,7 en el grupo de MP vs 0,75-1 en los demás) y hubo más pacientes con EM progresiva en el grupo de MP.

La Mantia y cols.¹³⁰ en 1994, realizaron un estudio en el que compararon **dexametasona** con **dosis altas y bajas de MPiv**. La dexametasona y la MP a dosis altas fueron igualmente efectivas en cuanto al número de pacientes que mejoraron del brote al mes del tratamiento a pesar de que el grupo de dosis alta de MP llevaba más tiempo diagnosticado de EM (117 vs 30 meses). Sólo 4 de 10 pacientes del grupo de MP a dosis baja mejoraron.

De Keyser y cols.¹³¹ en 1999, trataron en domicilio a 25 pacientes en brote con **dexametasona** 16mg/24h (divididos en 4 dosis) durante 5 días consecutivos, y concluyeron que la dexametasona acortaba la duración del brote de forma similar a la que comunican los estudios publicados con dosis altas de MPiv.

Ensayos comparativos de la vía de administración de los corticoides

Los corticoides se suelen utilizar por vía iv, aunque no hay evidencia clara de que la eficacia por esta vía sea superior. Diversos autores han venido investigando sobre este tema para intentar dar una respuesta.

Alam y cols.⁵ en 1993, compararon **MPo** 500mg /24h x 5 días con MPiv 500mg/24h x 5 días, y no detectaron ninguna diferencia significativa en la puntuación EDSS entre los 2 grupos a los 5 y 28 días después de la administración de la MP. Se consideró que el estudio tuvo poca potencia estadística (se hubieran necesitado 98 pacientes por grupo para detectar una diferencia del 10% en el objetivo primario).

Barnes y cols.¹³² en 1997 compararon **MPiv** (1g/24h x 3 días) con **MPo** (48mg/24h x 7 días, 24mg/24h x 7 días, 12mg/24h x 7 días). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la puntuación del EDSS, el índice de deambulación, ni el índice de funcionalidad del brazo en ningún momento del estudio (semanas 1-24). El estudio tuvo más del 90% de potencia estadística para detectar el cambio de 1 punto en el EDSS las 4 semanas (objetivo primario). No utilizaron un diseño de no inferioridad.

Sharrack y cols.¹³³ en 2000, también compararon **MPiv** (1g/24h x 3 días) con **MPo** (48mg/24h x 7 días + 24mg/24h x 7 días + 12mg/24h x 7 días). La recuperación clínica del brote fue similar durante las 24 semanas de seguimiento. La tasa de brotes a los 2 años fue similar para los tratados por vía oral que para los tratados por vía iv.

Morrow y cols.¹³⁴ en 2004 mostraron en un estudio que la biodisponibilidad de la prednisona oral (1250mg) parece ser igual a la de la MPiv (1g). Estos resultados son realmente importantes para los investigadores promotores de ensayos que estudien cual es la mejor vía de administración de los corticoides.

Martinelli y cols.⁶ en 2009, llevaron a cabo un estudio de no inferioridad de MPo frente a MPiv (ambos 1g/24h x 5 días). El objetivo primario fue estudiar la reducción del número de lesiones que realzan con

contraste en la RM cerebral, antes y después del tratamiento. La MPo no fue inferior a la MPiv sobre este resultado, a pesar de que tuvo más lesiones que realizaban en situación basal. Los grupos tampoco difirieron significativamente en la puntuación del EDSS a las 4 semanas.

El meta-análisis llevado a cabo por Burton y col⁷ en 2009, de los estudios que compararon los corticoides vía oral frente a vía iv no detectó evidencia de que las 2 vías de administración fueran significativamente diferentes en la mejoría de la puntuación de la EDSS a la semana 4, pero concluyeron que debido al pequeño número de pacientes estudiados y a las diferencias de diseño entre los estudios, podía ser prematuro declarar la equivalencia en eficacia y seguridad de la MPo frente a la MPiv.

También ha sido evaluada la **vía intratecal** de corticoides para el tratamiento del brote, pero no ha resultado ser más eficaz que la vía iv, y no se ha estudiado más por razones obvias de inconveniencia para el paciente y efectos secundarios¹³⁵.

Ensayos comparativos de dosis

No está claro cuál es la dosis de MP que constituye una dosis alta. Algunos autores han sugerido que cualquier dosis acumulada superior a 500mg lo es¹²⁴. El concepto de que se necesitan dosis altas para tratar el brote deriva en parte de datos de laboratorio⁹⁶. Se ha demostrado que una dosis de 2g/día de MP durante 10 días disminuye la síntesis de IgG intratecal a un intervalo casi normal y que una dosis de 160mg/día durante 10 días la hace descender un 40%¹³⁶.

⁹⁶ Bindoff y cols.¹³⁷ en 1988, observaron que la recuperación fue más rápida después del tratamiento con 1g MPiv/24h x 5 días, que después de 1g de MPiv.

Una parte del estudio de La Mantia y cols.¹³⁰ en 1994, comentado previamente, comparó dosis altas y bajas de MPiv y comprobó que la MP a dosis altas fue más efectiva que la MP a dosis bajas a corto plazo y que la MP a dosis bajas se asociaba con reactivación clínica.

Oliveri y cols.¹³⁸ en 1998, compararon dosis ultra-altas (10000mg en total) y dosis altas (2500mg) de MPiv x 5 días. Ambas dosis fueron igualmente eficaces para mejorar la puntuación de la EDSS y para reducir las lesiones

realizadas con contraste durante las primeras 2 semanas. A los 30 y 60 días, la dosis ultra-alta de MPiv fue más eficaz en la reducción del número de lesiones realizadas con contraste pero no en la puntuación de la EDSS en comparación con la dosis alta de MPiv.

Fierro y cols.¹³⁹ en 2002, investigaron la eficacia de 2 dosis altas de MPiv (1g/24h x 5 días frente a 2g/24h x 5 días) mediante estimulación magnética transcraneal. Este estudio no mostró diferencias significativas entre las dos dosis de MPiv en la mayoría de resultados, si bien unos pocos favorecieron a la dosis más alta.

En el ya mencionado meta-análisis de Miller y cols.¹²⁴ se incluyeron 2 estudios que habían comparado el efecto de dosis altas de MP con dosis bajas de MP, que no mostraron ninguna diferencia en el cambio de la puntuación de la EDSS.

Evidencias para la utilización en neuritis óptica

La neuritis óptica (NO) es con frecuencia la primera manifestación clínica de la EM. Incluso cuando la NO tiene lugar sin otros signos clínicos de EM, las imágenes de RM cerebral a menudo muestran anomalías de la sustancia blanca y en el análisis del LCR se encuentran bandas oligoclonales. En los 2 años siguientes a la presentación de un brote de NO, el riesgo de desarrollar EM es de aproximadamente un 20% y en los 15 años siguientes este porcentaje se amplía al 45- 80%.

En el ya mencionado meta-análisis de Brusaferrri y cols. en 2000¹²⁵, se puede comprobar que son varios los estudios que demuestran que los corticoides mejoran las alteraciones visuales de la NO aguda.

El Optic Neuritis Treatment Trial (ONNT) realizado en 1992, sembró dudas en relación a la vía de administración. Beck y cols.¹⁴⁰ reclutaron 457 pacientes con NO aguda unilateral y los asignaron al azar a 1 de 3 brazos: placebo oral, prednisona oral (1mg/kg/24h x 14 días) o MPiv (250mg/6h x 3 días) seguidos de prednisona oral (1mg/kg/24h x 11 días). El ensayo estuvo cegado para los brazos no iv (prednisona y placebo) pero no para los que llevaron tratamiento iv. Aunque la mayoría de los pacientes en todos los grupos de tratamiento recuperaron visión en 2 semanas, la recuperación fue significativamente más

rápida en el grupo tratado con MPiv que en el grupo tratado con placebo, con la mayor diferencia observada en los días 4 y 15. Posteriormente, la diferencia entre los grupos disminuyó y al cabo de 1 año era insignificante. A pesar de este resultado, como la recuperación de los pacientes del grupo tratado con prednisona oral no difirió de la del grupo tratado con placebo en ningún momento, se sugirió que la vía oral podía ser inferior a la vía iv, conclusión que se contrapone a la obtenida por Sellebjerg y col¹²² en su estudio sobre los esteroides orales en NO.

En el estudio ONNT se sugirió, además, que la prednisona oral podía aumentar el riesgo de recurrencia de brotes y que el tratamiento con MPiv, en cambio, retrasaba la conversión a EM durante 2 años. Este efecto, que sólo se observó en pacientes con RM basales patológicas, duró tan sólo 2 años, ya que en el cuarto año la conversión a EM se igualó en los tres grupos. También, y a pesar de estos últimos resultados, el estudio ONNT cambió la práctica clínica terapéutica de forma que la prednisona oral no se utiliza prácticamente y se suele reservar sólo para el tratamiento de brotes leves. Posteriormente el ONTT ha sido ampliamente debatido y se ha implicado la diferencia de resultados entre la prednisona oral y la MPiv, a la dosis baja de prednisona oral que se utilizó más que a la ruta.

Alejandro y cols.¹⁴¹ en 1994, compararon MPiv frente a prednisona oral en pacientes con NO aguda y no encontraron diferencias significativas entre las 2 vías en la evolución clínica de los pacientes medida por agudeza visual y campimetría.

Tabla 1: Evidencia para la utilización de corticoides.
Niveles de evidencia según lo establece la Academia Americana de Neurología (Anexo II).

Estudio	Patología	Ruta	N°	Fármaco	Dosis	Resultados
Rose y cols ⁸⁴ Clase II	Brote EM	IM	103	ACTH	40U/12h x 7d 20U/12h x 4d 20U/24h x 3d	Pacientes con ACTH más propensos a mejorar y antes, pero no en mayor grado
			94	Placebo		
Durelli y cols ¹¹⁸ Clase II	Brote EM	IV	13	MP	7035mg en 15d + ambos grupos pauta descendente prednisona oral x 120d	MPiv acorta la duración del brote y aumenta la posibilidad de mejorar en 15d
			10	Placebo		
Milligan y cols ¹¹⁹ Clase II	Brote EM y progresivas	IV	26	MP	500mg/24h x 5d	DSS residual significativamente menor con MPiv a la 1 y 4s de tratamiento
			24	Placebo		
Filipovic y cols ¹²⁰ Clase I	Brote EM y EMSP	IV	22	MP	1g/24h x 5d	La MPiv mejora los potenciales evocados cognitivos
			22	Placebo		
Sellebjerg y cols ¹²¹ Clase II	Brote EM	oral	26	MP	500mg/24h x 5d + 10d de retirada progresiva	Efectos beneficiosos de la MP a las 3 y 8s en las escalas Scrips y analógica visual, y a la 1, 3 y 8s en la EDSS
			25	Placebo		
Sellebjerg y cols ¹²² Clase I	Neuritis óptica	oral	30	MP	500mg/24h x 5d + 10d de retirada progresiva	La MP mejora la neuritis óptica a la 1 y 3s, pero no a la 8s en comparación con placebo
			30	Placebo		
Abruzzese y cols ⁸⁵ Clase III	Brote EM EMSP	IV	30	MP	20mg/kg/24h x 3d 10mg/kg/24h x 4d 5mg/kg/24h x 3d 1mg/kg/24h x 2d	Ambos tratamientos mejoraron los síntomas del brote y no modificaron el curso de la enfermedad a largo plazo. MP más rápida
		IM	30	ACTH	1mg/24h x 15d	
Barnes y cols ⁸⁶ Clase III	Brote EM	IV	14	MP	1g/24h x 7d	MPiv produjo recuperación más rápida a los 7 y 28d. A los 3m no diferencias
		IM	11	ACTH	80, 60, 40, 20U/ 24h, durante 1s cada una	
Thompson y cols ⁸⁷ Clase II	Brote EM	IV	29	MP + placebo ACTH	1g/24 x 3d	No diferencia entre la MPiv y la ACTH en la EDSS a los 3 m postratamiento
		IM	32	ACTH + placebo MP	80U x 7d 40U x 4d 20U x 3d	
Milanese y cols ¹²⁹ Clase II	Brote EM y progresivas	IV		ACTH	50U x 7d 25U x 4d 12,5U x 3d	ACTH y dexametasona fueron más efectivas que la MP a dosis bajas
		IV		Dexametasona	8mg/24h x 7d 4mg/24h x 4d 2mg/24h x 3d	
		IV		MP	40mg/24h x 7d 20mg/24h x 4d 10mg/24h x 3d	

La Mantia y cols ¹³⁰ Clase II	Brote EM	IV	11	Dexametasona	8mg/24h x 7d 4mg/24h x 4d 2mg/24h x 3d	La MP a dosis alta fue más efectiva que la MP a dosis baja a corto plazo. La MP a dosis baja se asoció con reactivación clínica
		IV	10	MP dosis baja	40mg/24h x 7d 20mg/24h x 4d 10mg/24h x 3d	
		IV	10	MP dosis alta	1gr/24h x 3d 500mg/24h x 3d 250mg/24h x 3d 125mg/24h x 3d 62,5mg/24h x 2d	
De Keyser ¹³¹ Clase III	Brote EM	Oral	25	Dexametasona Controles históricos con MPiv	4mg/6h x 5d	La dexametasona es segura y efectiva para el tratamiento delo brote
Alam y cols ⁵ Clase III	Brote EM	IV	20	MPiv + placebo oral	500mg/24h x 5d + placebo oral	No diferencias significativas entre ambos brazos en las puntuaciones de discapacidad o funcionalidad
		Oral	15	MPo + placebo iv	Placebo iv + 500mg/24h x 5d	
Barnes y cols ¹³² Clase II	Brote EM	IV	38	MPiv+ placebo oral	1g/24h x 3 d	No diferencias significativas entre ambos brazos
		Oral	42	MPo + placebo iv	48mg/24h x 7d 24mg/24h x 7d 12mg/24h x 7d	
Sharrack y cols ¹³³ Clase I	Brote EM	IV	38	MP	1g/24h x 3d	La tasa anual de recaídas en los 2 años posteriores fue similar para la MPo que para la MPiv
		Oral	42	MP	48mg/24h x 7d 24mg/24h x 7d 12mg/24h x 7d	
Martinelli y cols ⁶ Clase III	Brote EM	IV	20	MP	1g/24h x 5d	MPo no fue inferior a la MPiv en la RM
		Oral	20	MP	1g/24h x 5d	
Bindoff y cols ¹³⁷ Clase IV	Brote EM	IV	15	MP	1g/24h x 5d	Recuperación más rápida tras 1g MPiv/24h x 5d, que tras 1g MPiv x 1d
		IV	17	MP	1g/24h x 5d	
Oliveri y cols ¹³⁸ Clase II	Brote EM	IV	31	MP	500mg/24h x 5d	MP dosis alta = MP ultra-alta en mejoría clínica o de RM a corto plazo. MP ultra-alta mayor supresión de la actividad RM después de 1 y 2m
		IV		MP	2g/24h x 5d	
Fierro y cols ¹³⁹ Clase I	Brote EM	IV	9	MP	1g/24h x 5d	Para algunos parámetros 2g es más eficaz
		IV	12	MP	2g/24h x 5d	
Beck y cols ¹⁴⁰	Neuritis óptica	Oral	42	MPo + placebo IV	48mg/24h x 7d + 24mg/24h x 7d + 12mg/24h x 7d	Metilprednisolona IV seguida por prednisolona oral acelera la recuperación de la pérdida visual debida a la NO dando como resultado una ligera mejora en la visión a los seis meses. La prednisona oral es un tratamiento inefectivo y aumentale riesgo de nuevos episodios de NO
		Oral	156	Prednisona	1mg/kg/día x 14d	
		Oral	150	Placebo	14d	

Beck y cols ¹⁴² Clase II	Neuritis óptica	IV	134	MP+ Prednisona oral	1g/24h x 3d 1mg/kg/24h x 11d	MPiv seguida por prednisona oral reduce la tasa de desarrollo de EM a lo largo de un período de 2 años
		Oral	129	Prednisona	1mg/kg/24h x 14d	
		Oral	126	Placebo	14d	
Beck y cols ¹⁴³ Clase II	Neuritis óptica	IV	134	MP+ Prednisona oral	1g/24h x 3d 1mg/kg/24h x 11d	El efecto positivo sobre la recurrencia de brotes duró 2 años. Al cuarto año la tasa de presentación se igualó en los tres grupos
		Oral	129	Prednisona	1mg/kg/día x 14d	
		Oral	126	Placebo	14d	
Alejandro y cols ¹⁴¹	Neuritis óptica	IV	8	MP+ Prednisona oral	500mg/8h (10 dosis) Pauta oral descendente (2s)	No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos
		Oral	8	Prednisona	1mg/kg/24h x 2s Reducción progresiva durante 6s	

EM: esclerosis múltiple - **EMSP:** esclerosis múltiple secundaria progresiva - **ACTH:** corticotropina
MP: metilprednisolona - **MPiv:** metilprednisolona intravenosa - **MPO:** metilprednisolona oral - **IV:** intravenoso
IM: intramuscular - **U:** unidades - **d:** día - **s:** semana - **m:** mes - **DSS:** disability status scale
EDSS: expanded disability status scale - **NO:** neuritis óptica

3.2.2.3. Otras variables

Hay pocas evidencias sobre qué pacientes son susceptibles de beneficiarse del tratamiento con corticoides.

El porcentaje de pacientes que mejoran del brote al mes del tratamiento con corticoides varía del 34 al 91% dependiendo de los estudios ^{118, 119, 132}.

Se ha señalado que la gravedad del brote predice una buena respuesta al tratamiento, medida mediante la EDSS ¹⁴⁴, que los pacientes con altas concentraciones de proteína básica de mielina en el LCR son más susceptibles de mejorar después del tratamiento con MPiv ¹⁴⁵, y que el efecto de los corticoides se mantiene a las 8 semanas únicamente en aquellos pacientes que tienen mayor actividad inflamatoria medida por lesiones realizadas con contraste en T1 en la RM basal ¹⁴⁶.

Un aspecto interesante y poco estudiado es el de la **Cronoterapia**, es decir, la aplicación de los principios cronobiológicos a la terapéutica. Entre los mediadores humorales que tienen un patrón de ritmo circadiano conocido se encuentra el cortisol. En este sentido los periodos de reactividad inmunológica aumentada coinciden o siguen al temprano periodo nadir matutino del cortisol plasmático. Por ejemplo a nivel humoral los

picos de IFN γ (citoquina proinflamatoria) y de IL10 (citoquina antiinflamatoria) se producen a primera hora de la mañana y correlacionan negativamente con los niveles de cortisol¹⁴⁷. A nivel celular también se observan ritmos diurnos de actividad de células NK, CD4/CD8 y número absoluto de células T circulantes¹⁴⁸.

En este sentido, los autores de un estudio con 17 pacientes tratados con MPiv seguida de prednisona oral en pauta descendente, observaron que los pacientes tratados en horario nocturno (22.00h - 02.00h) mejoraban antes y más intensamente la puntuación del EDSS que los tratados en horario diurno (10.00h - 14.00h) y con menos acontecimientos adversos¹⁴⁹. Estos autores también plantean el posible beneficio potencial del tratamiento nocturno para aquel subgrupo de pacientes resistentes al tratamiento con corticoides con los protocolos terapéuticos habituales¹⁵⁰ o en los que la sensibilidad a los corticoides va desapareciendo con el tiempo¹⁵¹.

3.2.2.4. Tratamiento con Corticoides y RM

Los estudios seriados de RM demuestran que las lesiones nuevas se realzan durante 4 semanas aproximadamente⁷⁰ y que en un 30% de los pacientes la captación persiste más de 4 semanas, lo que indica que en algunos pacientes la actividad de la enfermedad se prolonga más tiempo.

El contraste es un marcador de la rotura de la BHE, por lo tanto, se asume que el hecho de que los corticoides reduzcan el realce con contraste es debido a que restauran la BHE. La MPiv reduce la captación de contraste a las 8 horas del tratamiento y el efecto puede durar entre 7-9 semanas aproximadamente¹⁵².

La RM proporciona evidencia de la efectividad de los corticoides para el tratamiento del brote. Varios estudios han evaluado su capacidad para disminuir el número de lesiones que realzan con contraste en la RM cerebral.

Burnham y cols. en 1991¹⁵³ estudiaron los efectos de 1g de MPiv/24h x 4-8 días sobre las lesiones realzadas con contraste, en 7 pacientes con enfermedades desmielinizantes agudas, y compararon la RM cerebral previa al tratamiento con las RM obtenidas a los días 1 y 4 postratamiento. Cinco pacientes tuvieron una supresión total del realce, y en 2 no fue total pero sí significativa. Además se produjo mejoría clínica.

En un estudio con 12 pacientes llevado a cabo por Barkhof y cols. en 1991,¹⁵⁴ se demostró que 1g de MPiv x 10 días consecutivos, reducía hasta en un 80% el número de lesiones que realizaban con contraste y que existía una buena correlación entre los cambios observados en los parámetros de RM y la mejoría clínica.

Frequin y cols.¹⁵⁵ y Barkhof y cols.¹⁵⁶ en 1992, aportaron evidencia sobre la efectividad de los corticoides sobre la triada: disminución del realce con contraste, mejoría clínica medida por la puntuación EDSS y disminución de la síntesis intratecal de proteína básica de mielina en el LCR, y lo relacionaron con su efecto reductor de los corticoides sobre la inflamación durante el brote de EM.

En relación a la **dosis** algunos estudios han demostrado que las dosis altas de MPiv tienen efectos más pronunciados y más duraderos que las dosis bajas si bien no está establecido cuantos miligramos se considera dosis alta.

Olivieri y cols. en 1998¹³⁸, en un estudio doble cegado, aleatorizado, demostraron la superioridad del efecto de administrar 2g de MPiv x 7 días en relación a administrar 500mg de MPiv x 7 días para mejorar la disrupción de la BHE. Se realizó un seguimiento clínico y de RM cerebral y medular cervical a los 7, 15, 30, y 60 días después del inicio del tratamiento. Ambos tratamientos mejoraron la puntuación EDSS y redujeron el número de lesiones realizadas con contraste durante el período de seguimiento. La dosis más alta de MPiv fue significativamente más eficaz que la dosis más baja en la reducción del número de las lesiones que realizaban a los 30 y 60 días, principalmente por la disminución de la tasa de formación de nuevas lesiones.

En relación a la **vía de administración** Martinelli y cols. en 2009⁶, llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo principal fueron los parámetros de RM, para comparar la eficacia de la MPo en relación a la MPiv, y demostraron que la MPo es tan efectiva como la MPiv en la reducción del número de lesiones que realizan con contraste en pacientes en brote de EM.

Se ha observado atrofia cerebral con el uso de corticoides durante los brotes de EM¹⁵⁷; se considera que se debe a la disminución de la carga y edema lesional¹⁵⁸ y que suele ser transitoria.

3.2.2.5. Efectos secundarios de los corticoides

El beneficio del tratamiento con corticoides de los brotes de EM, deriva de los cambios vasculares y de la inmunosupresión que se consiguen con pulsos cortos de tratamiento, lo que probablemente hace que los efectos adversos sean pocos y en general leves. Dado que raramente se producen más de 2 brotes/año, la exposición a los corticoides en los pacientes con EM no es prolongada.

La susceptibilidad a tener efectos secundarios por los corticoides varía de paciente a paciente y depende no sólo de la comorbilidad propias de cada paciente sino también de la dosis, duración, tipo y ruta de administración.¹⁵⁹

Es sorprendente que a pesar de que la dosis de MP que se utiliza para el brote de EM es espectacularmente alta (el tratamiento de una reacción alérgica grave tan sólo requiere una dosis de MP 10 veces menor) se tolere tan bien. La pulsoterapia (bolos) produce menores efectos indeseables con igual o mayor eficacia antiinflamatoria que la corticoterapia prolongada.¹⁶⁰ En pulsos, los efectos adversos graves se producen en menos de 1% de los pacientes.

Históricamente se ha considerado que la administración de corticoides favorece la aparición o activación de una úlcera gastroduodenal. Hoy en día se cree que no hay un riesgo aumentado de úlcera péptica durante el tratamiento con corticoides en adultos¹⁶¹. Un meta-análisis publicado en 1994¹⁶² que tuvo como objetivo determinar si el tratamiento con corticoides causaba úlcera péptica mostró resultados negativos. La úlcera péptica no debe considerarse una contraindicación cuando la terapia con corticoides está indicada y no se han observado diferencias para su producción entre la vía oral y la vía iv. La disgeusia, entendida como sabor metálico, se asoció más a los esteroides orales que a los iv en un estudio⁶ pero no en otro⁵. La pirosis es igualmente frecuente con la MPiv que con la MPo^{5,6,163}. El uso de sucralfato pudo explicar la ausencia de pirosis en un estudio¹¹⁸.

A nivel de la esfera mental los corticoides pueden producir insomnio^{6,84,121}, euforia¹¹⁸, ansiedad¹²¹, psicosis franca⁸⁷ o manía en adultos sin historia previa de alteraciones psiquiátricas¹⁶¹.

Debe de tenerse en cuenta la posibilidad de reactivación de alguna enfermedad de base como la tuberculosis y descartar la presencia de una infección aguda, particularmente de tracto urinario, para prevenirla.

Los pacientes con EM sufren más fracturas, sobretodo de tibia, cadera y fémur, debido a las caídas y a la osteoporosis.¹⁶⁴ El tratamiento con pulsos repetidos de megadosis de MP no se ha asociado con la osteoporosis que pueden padecer los pacientes con EM. Se piensa que la osteopenia se debe más a la movilidad reducida que a los corticoides, dado que se observa en los pacientes con las puntuaciones de EDSS más altas.¹⁶⁵

Algunos de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo para valorar la eficacia de los corticoides en el tratamiento del brote de EM recogen datos de seguridad y tolerancia del paciente al tratamiento, pero ninguno los recoge de forma estandarizada. Los efectos adversos más comunes del tratamiento con corticoides del paciente en brote de EM son: cambio de humor, insomnio, ganancia de peso, edema de tobillos y sabor metálico, todos ellos reversibles. Los pacientes tienen que ser educados sobre ello antes de iniciar el tratamiento con corticoides. Durante el tratamiento del brote suelen administrarse protectores gástricos a pesar de la evidencia controvertida para su uso, y a veces sedantes de forma transitoria si se da angustia o estrés.

Sólo dos situaciones aconsejan la retirada inmediata de la terapia con corticoides: la psicosis esteroidea y la úlcera corneal por herpes-virus.

3.2.2.6. Tratamiento con Corticoides y RM

Los estudios seriados de RM demuestran que las lesiones nuevas se realzan durante 4 semanas aproximadamente⁷⁰ y que en un 30% de los pacientes la captación persiste más de 4 semanas, lo que indica que en algunos pacientes la actividad de la enfermedad se prolonga más tiempo.

El contraste es un marcador de la rotura de la BHE, por lo tanto, se asume que el hecho de que los corticoides reduzcan el realce con contraste es debido a que restauran la BHE. La MPiv reduce la captación de contraste a las 8 horas del tratamiento y el efecto puede durar entre 7-9 semanas aproximadamente¹⁵².

La RM proporciona evidencia de la efectividad de los corticoides para el tratamiento del brote. Varios estudios han evaluado su capacidad para disminuir el número de lesiones que realzan con contraste en la RM cerebral.

Burnham y cols. en 1991¹⁵³ estudiaron los efectos de 1g de MPiv/24h x 4-8 días sobre las lesiones realizadas con contraste, en 7 pacientes con enfermedades desmielinizantes agudas, y compararon la RM cerebral previa al tratamiento con las RM obtenidas a los días 1 y 4 postratamiento. Cinco pacientes tuvieron una supresión total del realce, y en 2 no fue total pero sí significativa. Además se produjo mejoría clínica.

En un estudio con 12 pacientes llevado a cabo por Barkhof y cols. en 1991,¹⁵⁴ se demostró que 1g de MPiv x 10 días consecutivos, reducía hasta en un 80% el número de lesiones que realizaban con contraste y que existía una buena correlación entre los cambios observados en los parámetros de RM y la mejoría clínica.

Frequin y cols.¹⁵⁵ y Barkhof y cols.¹⁵⁶ en 1992, aportaron evidencia sobre la efectividad de los corticoides sobre la triada: disminución del realce con contraste, mejoría clínica medida por la puntuación EDSS y disminución de la síntesis intratecal de proteína básica de mielina en el LCR, y lo relacionaron con su efecto reductor de los corticoides sobre la inflamación durante el brote de EM.

En relación a la dosis algunos estudios han demostrado que las dosis altas de MPiv tienen efectos más pronunciados y más duraderos que las dosis bajas si bien no está establecido cuantos miligramos se considera dosis alta.

Olivieri y cols. en 1998¹³⁸, en un estudio doble cegado, aleatorizado, demostraron la superioridad del efecto de administrar 2g de MPiv x 7 días en relación a administrar 500mg de MPiv x 7 días para mejorar la disrupción de la BHE. Se realizó un seguimiento clínico y de RM cerebral y medular cervical a los 7, 15, 30, y 60 días después del inicio del tratamiento. Ambos tratamientos mejoraron la puntuación EDSS y redujeron el número de lesiones realizadas con contraste durante el período de seguimiento. La dosis más alta de MPiv fue significativamente más eficaz que la dosis más baja en la reducción del número de las lesiones que realizaban a los 30 y 60 días, principalmente por la disminución de la tasa de formación de nuevas lesiones.

En relación a la vía de administración Martinelli y cols. en 2009⁶, llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo principal fueron los parámetros de RM, para comparar la eficacia de la MPo en relación a la MPiv, y demostraron que la MPo es tan efectiva como la MPiv en la reducción del número de lesiones que realizan con contraste en pacientes en brote de EM.

Se ha observado atrofia cerebral con el uso de corticoides durante los brotes de EM¹⁵⁷; se considera que se debe a la disminución de la carga y edema lesional¹⁵⁸ y que suele ser transitoria.

3.2.2.7. Efectos secundarios de los corticoides

El beneficio del tratamiento con corticoides de los brotes de EM, deriva de los cambios vasculares y de la inmunosupresión que se consiguen con pulsos cortos de tratamiento, lo que probablemente hace que los efectos adversos sean pocos y en general leves. Dado que raramente se producen más de 2 brotes/año, la exposición a los corticoides en los pacientes con EM no es prolongada.

La susceptibilidad a tener efectos secundarios por los corticoides varía de paciente a paciente y depende no sólo de la comorbilidad propias de cada paciente sino también de la dosis, duración, tipo y ruta de administración.¹⁵⁹

Es sorprendente que a pesar de que la dosis de MP que se utiliza para el brote de EM es espectacularmente alta (el tratamiento de una reacción alérgica grave tan sólo requiere una dosis de MP 10 veces menor) se tolere tan bien. La pulsoterapia (bolos) produce menores efectos indeseables con igual o mayor eficacia antiinflamatoria que la corticoterapia prolongada.¹⁶⁰ En pulsos, los efectos adversos graves se producen en menos de 1% de los pacientes.

Históricamente se ha considerado que la administración de corticoides favorece la aparición o activación de una úlcera gastroduodenal. Hoy en día se cree que no hay un riesgo aumentado de úlcera péptica durante el tratamiento con corticoides en adultos¹⁶¹. Un meta-análisis publicado en 1994¹⁶² que tuvo como objetivo determinar si el tratamiento con corticoides causaba úlcera péptica mostró resultados negativos. La úlcera péptica no debe considerarse una contraindicación cuando la terapia con corticoides está indicada y no se han observado diferencias para su producción entre la vía oral y la vía iv. La disgeusia, entendida como sabor metálico, se asoció más a los esteroides orales que a los iv en un estudio⁶ pero no en otro⁵. La pirosis es igualmente frecuente con la MPiv que con la MPo^{5,6,163}. El uso de sucralfato pudo explicar la ausencia de pirosis en un estudio¹¹⁸.

A nivel de la esfera mental los corticoides pueden producir insomnio^{6,84,121}, euforia¹¹⁸, ansiedad¹²¹, psicosis franca⁸⁷ o manía en adultos sin historia previa de alteraciones psiquiátricas¹⁶¹.

Debe de tenerse en cuenta la posibilidad de reactivación de alguna enfermedad de base como la tuberculosis y descartar la presencia de una infección aguda, particularmente de tracto urinario, para prevenirla. Los pacientes con EM sufren más fracturas, sobretodo de tibia, cadera y fémur, debido a las caídas y a la osteoporosis.¹⁶⁴ El tratamiento con pulsos repetidos de megadosis de MP no se ha asociado con la osteoporosis que pueden padecer los pacientes con EM. Se piensa que la osteopenia se debe más a la movilidad reducida que a los corticoides, dado que se observa en los pacientes con las puntuaciones de EDSS más altas.¹⁶⁵

Algunos de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo para valorar la eficacia de los corticoides en el tratamiento del brote de EM recogen datos de seguridad y tolerancia del paciente al tratamiento, pero ninguno los recoge de forma estandarizada. Los efectos adversos más comunes del tratamiento con corticoides del paciente en brote de EM son: cambio de humor, insomnio, ganancia de peso, edema de tobillos y sabor metálico, todos ellos reversibles. Los pacientes tienen que ser educados sobre ello antes de iniciar el tratamiento con corticoides. Durante el tratamiento del brote suelen administrarse protectores gástricos a pesar de la evidencia controvertida para su uso, y a veces sedantes de forma transitoria si se da angustia o estrés.

Sólo dos situaciones aconsejan la retirada inmediata de la terapia con corticoides: la psicosis esteroidea y la úlcera corneal por herpes-virus.

3.2.3. Plasmaféresis e inmunoglobulinas

A veces ocurre que una vez completado el tratamiento con corticoides, se produce un empeoramiento de los síntomas o la aparición de síntomas nuevos. En estos casos puede volver a administrarse un nuevo ciclo de corticoides. Si los síntomas son graves y no han mejorado tras la administración de más de un ciclo de corticoides, o el paciente tiene intolerancia o resistencia a ellos, algunos autores recomiendan utilizar otros tratamientos alternativos como las plasmaféresis o las inmunoglobulinas iv (Igiv), cuyos efectos beneficiosos pueden tardar días o semanas en aparecer. Dado que en la patogénesis de la enfermedad también se ven involucrados los linfocitos B, las terapias moduladoras de anticuerpos son lógicas candidatas a estudio.

3.2.3.1. Plasmaféresis

En 1999 Weinshenker y cols.¹⁶⁶, realizaron un ensayo cruzado, en pacientes con enfermedad inflamatoria desmielinizante que no habían respondido a corticoides, y la plasmaféresis produjo una mejoría clínica en el 42,1% de ellos. Del grupo control, tratado con placebo, mejoraron sólo el 5,9%. El estudio no estaba compuesto únicamente por pacientes con EM (Evidencia Clase II).

En 2006 Schilling y cols.¹⁶⁷ trataron con plasmaféresis a un grupo de pacientes resistentes a corticoides. El número de brotes disminuyó en el 71% después del tratamiento. No hubo grupo control (Evidencia Clase IV).

La Academia Americana de Neurología, tras evaluar la evidencia publicada^{166,168,169} estableció que la plasmaféresis:

- Probablemente es efectiva y debe ser considerada como segunda línea de tratamiento en los brotes resistentes a los corticoides en las formas EMRR (evidencia clase I y clase II, nivel B).
- Posiblemente es efectiva y puede ser considerada para los casos de desmielinización fulminante del SNC (nivel C).
- Es ineficaz y no debe proponerse a pacientes con EM crónica o EMSP (evidencia clase I, nivel A).

La plasmaféresis puede conllevar efectos adversos graves como el infarto de miocardio, arritmias y hemólisis. Un estudio en 385 sesiones de plasmaféresis en pacientes con enfermedades neuromusculares observó que en el 17% de las sesiones y en casi la mitad de los pacientes tratados hubo algún tipo de complicación¹⁷⁰.

3.2.3.2. Inmunoglobulinas intravenosas

Un estudio Clase IV realizado en 1986¹⁷¹ sugirió que el 68% de pacientes con EM mejoraban a las 24h de ser tratados con Igiv.

Un ensayo clínico realizado en 2004^{172,173} para revisar el efecto de la terapia combinada de la Igiv con la MPiv demostró que la adición de Igiv a la MPiv no era diferente a la adición de placebo. Se incluyeron 76 pacientes aleatorizados 1:1 a Igiv o placebo. El seguimiento se llevó a cabo durante cuatro días, 3, 12 y 26 semanas y no se observaron diferencias significativas en ambos grupos

Un estudio Clase III en 2008¹⁷⁴ encontró franca mejoría en 23 pacientes con neuritis óptica severa tratados con Igiv, en contraste con los resultados negativos del ensayo Clase I de Roed y cols. en 2005¹⁷⁵ en neuritis óptica aguda, y el de Noseworthy y cols. en 2001¹⁷⁶ que objetivaron que la demora en la administración de Igiv no tenía impacto sobre la recuperación de la neuritis óptica.

El repaso de la literatura publicada permite concluir que los diversos intentos realizados para demostrar que las Igiv son eficaces para el tratamiento del brote de EM han dado resultados negativos.

Por la experiencia con pacientes con enfermedades neuromusculares se sabe que los efectos adversos más frecuentes de las Igiv son rash y fiebre, siendo el porcentaje de efectos adversos no serios del 4,7%¹⁷⁷.

3.2.4. Anticuerpos monoclonales

Los ensayos para el tratamiento del brote de EM con anticuerpos monoclonales como el natalizumab que neutraliza a las integrinas leucocitarias³⁷ o el anti-CD11/CD18¹⁷³ no han demostrado beneficio clínico para el tratamiento del brote, en relación al placebo.

3.2.5. Corticoides Intratecales

Esta terapia está descartada porque se han comunicado efectos perjudiciales como la aracnoiditis química.

3.2.6. Antiinflamatorios

La aspirina (ácido acetil salicílico) y los anti-inflamatorios no esteroideos (indometacina, fenilbutazona, naproxeno, ibuprofeno, y fenoprofeno) se utilizan para reducir la inflamación, especialmente de la artritis. El efecto que puedan tener sobre el brote de EM no ha sido evaluado prospectivamente. Un pequeño estudio sugirió que el ibuprofeno es seguro pero no eficaz en la reducción del volumen de las lesiones activas en RM.

3.2.6. Rehabilitación

Es recomendable guardar reposo hasta que no haya comenzado la mejoría espontánea de los síntomas, lo que suele ocurrir en los primeros días después de iniciar el tratamiento con corticoides. Forzar una función afectada a ejercitarse durante la fase aguda del brote puede ser perjudicial.

Numerosos trabajos apoyan la idea de que un buen programa de rehabilitación conlleva una mejor recuperación funcional. Craig y cols.¹⁷⁸ en 2003, demostraron en un ensayo Clase II, que añadir un equipo multidisciplinar integral de rehabilitación al tratamiento del brote con MPiv aportaba más beneficio que tratar el brote con MPiv y dejar el tratamiento de fisioterapia y terapia ocupacional a criterio del neurólogo que trataba el brote y a la existencia de recursos disponibles. En este ensayo los pacientes tardaron una media de 45.95 días en iniciar el tratamiento rehabilitador específico desde el inicio del brote.

El objetivo de un programa de rehabilitación es restaurar o mantener las funciones esenciales para la vida diaria. La rehabilitación puede ser especialmente útil poco después de un brote para ayudar a la incorporación a la vida cotidiana afrontando los problemas de movilidad, vestido y cuidado personal, desempeño del rol en el hogar y en el trabajo y mejora del estado físico en general.

Un equipo de rehabilitación debe incluir rehabilitadores, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas y especialistas en rehabilitación cognitiva que también evaluarán el tratamiento del habla, las dificultades para tragar y los problemas con el pensamiento y la memoria que pueden haber aparecido o empeorado durante el brote.

3.3. Información para los pacientes

Es muy importante contar con material informativo escrito o para imprimir, para dar o enviar por email a los pacientes, que tenga un lenguaje sencillo, con información de menor a mayor grado y con unas pocas preguntas a las que el paciente pueda responder para conocer su grado de conocimiento. También resulta de ayuda proporcionar páginas web de Sociedades Científicas relacionadas, Nacionales como la de la Sociedad Española de Neurología (<http://www.sen.es/>) o Internacionales como la de la MS Society del Reino Unido (<http://www.mssociety.org.uk>) o la Norteamericana (<http://www.nationalmssociety.org/>), así como de asociaciones de pacientes, existiendo en España múltiples de ámbito local.

3.4. Tratamientos en situaciones especiales

3.4.1. Embarazo y posparto

El tratamiento con corticoides durante el embarazo debe de reservarse para pacientes con recaídas lo suficientemente graves para justificarlo, y durante el 1^{er} trimestre del embarazo debería de ser evitado¹⁷⁹

En 2004 ¹⁸⁰ un estudio realizado para valorar la eficacia del tratamiento con pulsos mensuales de MPiv 1g/mes, durante los 6 meses posteriores al postparto, demostró que el número de brotes aumentaba en el primer trimestre del postparto pero que era mayor en el grupo no tratado ($2\pm 0,66$) que en el tratado ($0,8\pm 0,41$) ($p=0,018$), lo que sugiere un presunto efecto beneficioso del tratamiento mensual con MP en el postparto.

3.4.2. Población pediátrica ¹⁸¹

No existen ensayos sobre el tratamiento del brote en población pediátrica. Por lo tanto, el tratamiento del brote se basa en la experiencia clínica, y en los datos que se extrapolan de los ensayos en adultos. No se tratan por tanto los brotes leves y se tratan los brotes que provocan deterioro neurológico significativo o interfieren con las actividades de la vida diaria. Por lo general se tratan con altas dosis de MPiv con el mismo régimen que se aplica en adultos de MPiv 1g/24h x 3 o 5 días, con o sin pauta descendente oral.

Los niños también toleran muy bien las dosis altas de corticoides en el momento del brote y, al igual que en el adulto, los efectos secundarios más frecuentes son: enrojecimiento facial, insomnio, irritabilidad y ganancia de peso. Dado que su uso no es prolongado no suelen influir negativamente en el crecimiento.

Al igual que en el adulto podría proponerse la plasmaféresis para el tratamiento de los brotes graves que no responden al tratamiento con dosis altas de corticoides, o para aquellos casos que necesitan pulsos frecuentes de estos por tener alta frecuencia de brotes en poco tiempo, y con objeto de evitar los efectos secundarios de los corticoides. Sin embargo, la literatura disponible en la población pediátrica se limita a un solo caso de un paciente de 7 años de edad con EM y altos títulos de anticuerpos antinucleares ¹⁸².

Las Igiv no han demostrado ser eficaces para prevenir ni para tratar los brotes de EM, si bien hay algunas publicaciones que comunican que una dosis de 0,4g/kg al día x 5 días ha sido algo útil para los niños y adultos con brotes que no responden a dosis altas de corticoides ¹⁸³⁻¹⁸⁸.

3.5. Resumen de las recomendaciones¹⁸⁹ (Anexo II)

- Los corticoides tienen un efecto beneficioso sobre la clínica de los brotes de EM. (Recomendación nivel A).
- Se recomienda el tratamiento con glucocorticoides para los pacientes en los que el brote provoque aumento de la discapacidad motora o trastornos de visión, fuerza o cerebelo. (Recomendación nivel B).
- Se recomienda para el tratamiento de los brotes de EM la MP a una dosis de al menos 500mg/24h x 5 días por vía oral o iv. (Recomendación nivel A).
- El tratamiento con MPiv 1g/24h 3 x días puede ser considerado un tratamiento alternativo¹⁹⁰.
- Puede considerarse el tratamiento con MPiv 1g/24h x 3 días seguido de dosis descendente progresiva oral para el tratamiento de Neuritis óptica Aguda. (Recomendación nivel B).
- Para los pacientes con brote grave que tengan una mala respuesta al tratamiento con MPiv 1g/24h x 3-5 días se puede considerar:
 - Administrar dosis más altas de MPiv (sobre 2g/24h x 5 días (Recomendación nivel C)
 - Plasmaféresis (Recomendación nivel B)¹⁹¹.
- Las Igiv solas o como coadyuvantes de la MPiv no son eficaces para el tratamiento del brote. (Recomendación nivel A).
- Después del tratamiento con MPiv debe considerarse el tratamiento con un programa de rehabilitación interdisciplinar pues añade mejoría a la recuperación. (Recomendación nivel B).
- Los corticoides no tienen efecto favorable sobre la enfermedad a largo plazo. (Recomendación nivel B).
- No hay evidencia convincente sobre la vía de administración, glucocorticoide específico o su dosis. (Recomendación nivel C).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La pauta de tratamiento más recomendada y generalizada para el tratamiento del brote de EM es la de administrar megadosis de MP por vía intravenosa. Con la intención de mejorar la calidad de vida del paciente durante este proceso terapéutico, postulamos la Hipótesis de que una dosis bioequivalente de MP administrada por vía oral no debe de ser inferior, ni clínica ni radiológicamente, a la administrada por vía iv, y que además es bien tolerada y segura.

2. OBJETIVOS

Para estudiar la hipótesis planteada, nos propusimos iniciar un Ensayo clínico que comparara la eficacia clínica y radiológica de la MP cuando se administra por vía oral a una dosis bioequivalente a la que se utiliza por vía iv.

Se establecieron los siguientes objetivos:

2.1. Primario

Evaluar la no inferioridad de la eficacia clínica y radiológica del tratamiento del brote de EM con megadosis de MP administrada durante 3 días por vía oral, en relación a la administrada por vía iv, a los 28 días del inicio del tratamiento.

2.2. Secundarios

Evaluar la seguridad, tolerabilidad y calidad de vida de ambas pautas.

MÉTODO

1. DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO

Se trata de un ensayo clínico académico, concebido en la Unidad de EM del Departamento de Neurociencias del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTIP) de Badalona (Barcelona). Para llevarlo a cabo se escribió, conjuntamente con el Servicio de Farmacología Clínica del HUGTIP, una Memoria del proyecto, que se compartió con los profesionales de la Unidad de EM y del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Valle de Hebrón (HVH) de Barcelona, que aportaron ideas que se incorporaron a la versión final que se presentó a la convocatoria de ayudas para “Proyectos de Investigación Clínica no comercial con medicamentos de uso humano” del Instituto de Salud Carlos III. La Memoria presentada fue aprobada y financiada con el nº de registro EC07/90278.

En consecuencia, se redactó el Protocolo del ensayo que tuvo por Título “Ensayo clínico, multicéntrico, con asignación aleatoria y doble ciego, para comparar la eficacia clínica y radiológica de dosis equivalentes de metilprednisolona administradas por vía oral o vía intravenosa en pacientes en brote de esclerosis múltiple”, que recibió el Título corto de CORTEM (Corticoterapia Oral en Megadosis para el Tratamiento del Brote de Esclerosis Múltiple). Recibió el nº EudraCT: 2007-000888-15, y fue aprobado por el Comité de Ética de cada uno de los hospitales implicados. En el registro de ensayos ClinicalTrials.gov. quedó identificado como NCT00753792. El Protocolo recibió también financiación por parte del laboratorio Biogen Idec.

El Promotor fue el Servicio de Neurología del HUGTIP y el Investigador Coordinador Cristina Ramo Tello, Neuróloga.

Se contrató a la CRO “Fundació LLuita contra la SIDA” ubicada en el HUGTIP.

Se diseñó un ensayo clínico con asignación aleatoria, doble cegado, a realizar en las Unidades de EM de 7 hospitales de la Sanidad Pública Catalana. Se obtuvo consentimiento informado de cada paciente antes de la aleatorización.

La vía y dosis terapéutica aprobada para el tratamiento del brote de EM que figura en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas editado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, así como en la ficha técnica del producto es MPiv 1g/24h x 3-5 días.

La dosis de MPiv 1g/24h x 3 días elegida para nuestro ensayo es la que venimos utilizando desde hace años en la Unidad de EM del HUGTIP. La dosis de MPo 1250mg/24h x 3 días, es la dosis que corresponde para conseguir los mismos niveles en sangre, considerando que la MP tiene una biodisponibilidad oral del 80%¹³⁴. No se utilizó pauta progresiva descendente oral posterior. La retirada progresiva de corticoides por vo para prevenir la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se utiliza cada vez menos, pues con los regímenes de tratamiento cortos que se aplican es raro que se produzca¹⁹², y porque hay estudios que sugieren que la retirada progresiva de los corticoides con prednisona oral después del tratamiento con MPiv, no mejora el resultado final a los 12 meses, comparado con el tratamiento con MPiv sin retirada progresiva posterior¹⁹³.

Se estableció que los sujetos que incurrieran en una violación de los criterios de inclusión del protocolo podrían ser reemplazados, con el objeto de mantener el poder estadístico del estudio. Aquellos sujetos que abandonaran el estudio por acontecimientos adversos o por haber requerido medidas terapéuticas adicionales, no se sustituirían y se incluirían en el análisis. En caso de sustitución, esta se efectuaría previa aleatorización del nuevo sujeto y no por sustitución directa, para evitar el sesgo de asignación.

Todos estos procedimientos de trabajo fueron aprobados por la Agencia Española del Medicamento junto con la documentación del ensayo clínico.

Los datos fueron recogidos en un cuaderno de recogida de datos (CRD) de papel con acceso restringido e individualizado en cada nivel de usuario. Hubo 2 gestores de los datos y cada uno de ellos los introdujo en la base de forma independiente para, de esta forma, detectar inconsistencias y garantizar la trazabilidad de toda la información hasta el cierre de la base de datos final.

El análisis estadístico se encargó al Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

2. PARTICIPANTES

Los pacientes para poder ser incluidos debían cumplir criterios diagnósticos de McDonald 2005(194) para EM, y estar en brote clínico de intensidad moderada o grave (*Tabla 2*).

Tabla 2: Criterios diagnósticos de EM ¹⁹⁴

Presentación Clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
2 ó más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	Ninguno
2 ó más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> • RM o • 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR (+) o • Esperar otro brote en una topografía diferente
1 brote; evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM o • Un segundo brote
1 brote; 1 lesión clínicamente objetiva (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	Diseminación en el espacio de mostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM o • 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR (+) y Diseminación en el tiempo, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM o • Un segundo brote
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) y 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • RM cerebral (+) (9 lesiones en secuencias T2 ó 4 ó más lesiones en secuencias T2) con PEV (+) • RM medular (+) (2 lesiones focales) • LCR (+)

RM: Resonancia magnética - LCR: Líquido cefalorraquídeo - PEV: Potenciales evocados visuales

Dado que no existe una definición consensuada de intensidad de brote, se estableció una definición específica para el ensayo utilizada ya por otros autores ¹⁴⁴ (Tabla 3) y basada en la puntuación de la EDSS.

Tabla 3: Definición de intensidad del brote

Moderado		Grave	
Aumento de 1 - 2.5 puntos en la puntuación EDSS		Aumento \geq 3 puntos en la puntuación EDSS	

Puntuación EDSS conocida antes del brote		Puntuación EDSS no conocida antes del brote	
Si el brote es neuritis óptica, de médula o tronco: se necesita aumento de 1 punto en el sistema funcional visual, piramidal o de tronco	Si el brote es de localización incierta la puntuación EDSS debe incrementarse 1 punto al menos	Si el brote es neuritis óptica, de médula o tronco: se necesita aumento de 2 puntos en el sistema funcional visual, piramidal o de tronco	Si el brote es de localización incierta el EDSS debe incrementarse 2 puntos al menos

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Los criterios de inclusión y exclusión quedan reflejados en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Hombre o mujer
	Edad: 18-59 años
	EMRR (McDonald 2005)
	EDSS previo al brote: 0-5.0
	Intensidad del brote moderada o grave sin mejoría espontánea en el momento de la inclusión
	Brote reciente (<15 días de evolución) sin fiebre
	1 mes previo al brote de estabilidad clínica
	Inmunomoduladores permitidos
	Capacidad y voluntad para ingerir la medicación
	Firma de consentimiento informado
Criterios de exclusión	Síndrome clínico aislado
	EMSP o EMPP
	Tratamiento con corticoides en los 3 últimos meses
	Tratamiento con natalizumab o inmunosupresores en algún momento
	Embarazo o lactancia
	Hombre o mujer fértil que no tome medidas anticonceptivas
	Enfermedades que contraindiquen el uso de corticoides (diabetes y úlcera digestiva no excluidas)
	Historia de hipersensibilidad o acontecimiento adverso grave relacionado con la medicación a estudio
	Pacientes que no puedan hacerse RM periódicamente o que requieran anestesia Intolerancia a la lactosa
	Alergia al contraste usado para la RM
	Insuficiencia renal conocida

EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente - **EMSP:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva
EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva - **EDSS:** Expanded Disability Status Scale - **RM:** Resonancia Magnética.

No hubo pérdidas de seguimiento

3. ESCENARIO DEL ESTUDIO

El ensayo se llevó a cabo en las Unidades de EM de los hospitales Germans Trias i Pujol de Badalona, Josep Trueta de Girona, Valle de Hebrón de Barcelona, Arnau de Vilanova de Lérida, Clínic de Barcelona, Hospital de Mataró y Hospital de Figueras, todos con experiencia en participación en ensayos clínicos.

4. INTERVENCIÓN

Se admitieron 49 pacientes para el ensayo, entre noviembre 2008 y enero 2011. Se incluyeron dentro de un periodo inferior a 2 semanas desde el inicio del brote.

Las cápsulas de MPo y del placebo oral correspondiente, fueron fabricadas específicamente para el ensayo en la Farmacia del HVH, que era una de las pocas farmacias que cumplía con la Ley, justo aprobada, en la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Las cápsulas fueron etiquetadas en abierto y enviadas a la farmacia del HUGTIP donde se prepararon los kits de tratamiento que contenían 3 botes con 12 cápsulas de 100mg de MPo placebo y 1 cápsula de MP o placebo, y 3 viales de MP (Solu-Moderin) 1g o 3 frascos de suero fisiológico de 250ml. Los KIts se re-etiquetaron de acuerdo al listado de aleatorización para mantener el cegado. Hubo 2 grupos de cajas que contenían el material, bien para la administración de MPiv y placebo de MPo, o bien para la administración de MPo y placebo de MPiv. La preparación se realizó bajo la supervisión de un farmacéutico no cegado. Los pacientes ingirieron, a lo largo de 1 hora, 12 cápsulas con 100mg de MP/cápsula y 1 cápsula con 50mg de MP, o 13 cápsulas de placebo de MP. Las cápsulas de 100mg de MP se consiguieron introduciendo en cada cápsula del nº00 2 comprimidos y medio de Urbason 40mg (total 100mg), o bien 1 comprimido y un cuarto (total 50mg). Las cápsulas se completaron con lactosa como excipiente. Los comprimidos de Urbason son ranurados, lo que permite su fraccionamiento para ajustar la dosificación.

Para las cápsulas de placebo se llenaron con lactosa tanto las de nº00 amarillas (para el placebo de 100mg) como las del nº00 blancas (para el placebo de 50mg).

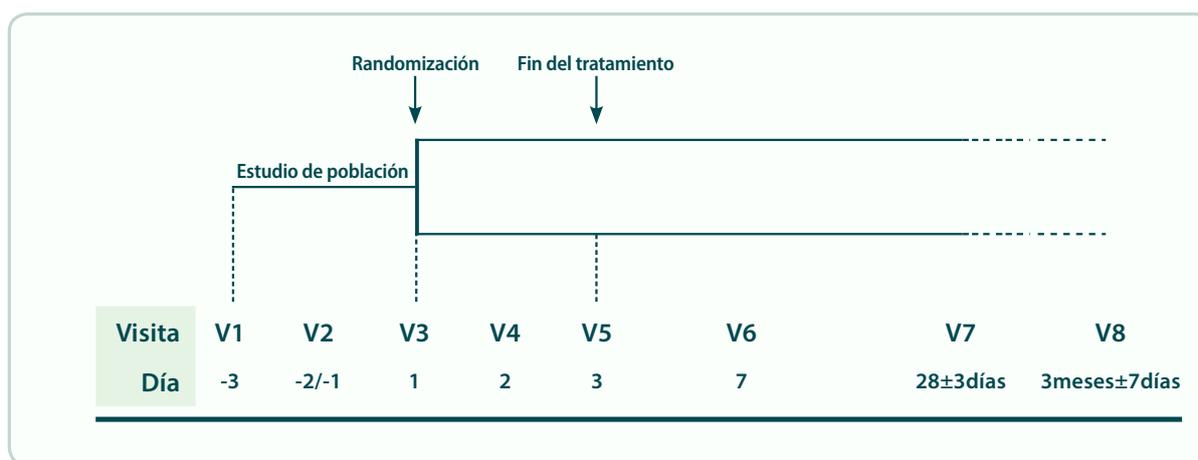
5. ALEATORIZACIÓN

Hubo 2 brazos de tratamiento y todos los pacientes recibieron tratamiento activo. La toma de gastroprotectores fue opcional.

- Grupo A: MPiv 1g/24h x 3 días + placebo de MPo (13 cápsulas)
- Grupo B: MPo 1250mg/24h x 3 días (13 cápsulas) + placebo de MPiv

La aleatorización (**Figura 11**) se hizo el mismo día de la administración. Cada paciente fue asignado aleatoriamente (1:1) a uno de los 2 brazos de tratamiento por la farmacia del HUGTIP, de acuerdo a una lista de códigos generada informáticamente y que se enviaba en sobre cerrado a cada uno de los centros participantes. La aleatorización se realizó en bloques de 4 para garantizar en cada centro participante un número similar de tratamientos en cada brazo.

Figura 11: Diagrama del diseño del estudio



6. ENMASCARAMIENTO

La valoración neurológica la podía llevar a cabo el mismo médico tratante, certificado en el pase de la escala EDSS. Neurólogos, enfermeras, pacientes y radiólogos estuvieron cegados al tratamiento. El farmacéutico no estuvo cegado.

7. PROCEDIMIENTOS (Tabla 5)

Leída la hoja de información del ensayo por parte del paciente y firmado el consentimiento informado, realizada la historia clínica, exploración neurológica y EDSS, y confirmados los criterios de inclusión y exclusión, se procedía a la aleatorización y al cumplimiento por parte del paciente de las escalas de calidad de vida y fatiga. La RM cerebral basal se hacía ese mismo día o al siguiente, y ya se iniciaba el tratamiento.

La medicación del ensayo se proporcionó en el hospital de día durante 3 días seguidos. Los pacientes ingirieron 13 cápsulas de MP o placebo a lo largo de 1 hora (el mismo tiempo en que tarda en pasar la MPiv), además de MP o placebo por vía iv, durante 3 días consecutivos.

Tabla 5: Cronograma de trabajo

	Visita							
	Screening V1 Día -3	V2 Día -2 a día -1	V3 Día 1 tto	V4 Día 2 tto	V5 Día 3 tto	V6 Día 7	V7 Día 28 (±3d)	V8 Mes 3 (±7d)
Procedimientos								
Consentimiento informado	X							
Historia Médica	X							
Criterios Inclusión/Exclusión	X							
Cuestionarios tolerabilidad				X	X	X	X	
MFIS	X					X	X	
MSQoL	X					X	X	
Aleatorización			X					
Medidas eficacia								
EDSS/sistemas funcionales	X					X	X	X
Intervención								
Tratamiento			X	X	X			
Test radiológicos								
RM cerebral		X				X	X	
Acontecimientos adversos	Continuamente							
Medicación concomitante	Continuamente							

Tto: tratamiento - MFIS: escala de fatiga - MSQoL: escala de calidad de vida

Se tomaron las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura corporal) y la glucemia capilar antes y después de cada uno de los días de tratamiento.

Hubo visitas de seguimiento neurológico y pase de la escala EDSS a los 7, 28 (±3) días y 3 meses (±7) días después del inicio del tratamiento.

Se hizo RM cerebral de seguimiento (sin y con contraste) a los días 7 y 28 (±3) después del inicio del tratamiento.

Se diseñaron unos cuestionarios de tolerabilidad que los pacientes rellenaron a las 24, 48, 72 horas, y 7 y 28 (±3) días después del inicio del tratamiento.

Los efectos adversos, así como cualquier medicación tomada desde el inicio de las pruebas de inclusión hasta la evaluación final, aparte de la medicación a estudio, se anotó en la hoja de medicación concomitante del CRD, conjuntamente con la dosis, la duración y su indicación.

8. RM

El Protocolo radiológico de obtención de las RM cerebrales fue elaborado por el Instituto de Diagnóstico por Imagen (IDI) del HVH de Barcelona (**Anexo II**).

Todas las RM fueron cerebrales y se realizaron localmente en cada uno de los centros participantes en aparatos de 1,5 Teslas, utilizando las mismas secuencias y con el mismo reposicionamiento. El control de calidad de los estudios de RM se efectuó de forma individualizada en cada centro, y se exigió pasar la práctica de un dummy-run o test de prueba.

Los radiólogos estuvieron cegados al régimen terapéutico que llevaba el paciente así como a su estado clínico y rellenaron un CRD específico que contenía formularios diferenciados para cada una de las 3 exploraciones de RM.

Las RM fueron enviadas en formato de placa dura y digital, a lectura centralizada por parte del IDI.

La cuantificación de cada una de las 3 exploraciones RM efectuadas a los pacientes (basal, a los 7 y a los 28 (± 3) días) se efectuó teniendo en cuenta los siguientes parámetros de medida de actividad lesional:

- Número total de lesiones en secuencias T1 que realzan con contraste,
- Volumen lesional de las lesiones en secuencias T1 que realzan con contraste.
- Número de lesiones nuevas o aumento de volumen en secuencias DP/T2 (estudios de seguimiento).
- Porcentaje de lesiones que realzan con contraste en el estudio basal que son hipointensas (agujeros negros en secuencias T1) en el estudio final.

9. VARIABLES DEL ESTUDIO

9.1. Variables de eficacia clínica

La **variable principal** de medida fue el cambio habido, en cada grupo de tratamiento, entre los 28 (± 3) días y la visita basal:

- De la puntuación del sistema funcional diana correspondiente en los brotes de neuritis óptica, síndrome de tronco y mielitis.
- De la puntuación EDSS en los pacientes que presentaron un brote de diferente topografía o topografía incierta.

Las **variables secundarias** fueron:

- El cambio en la puntuación en cada uno de los grupos mencionados en la variable principal entre los días 7 y basal (rapidez de respuesta).
- El porcentaje de pacientes que mejoraron (reducción de al menos 1 punto en el sistema funcional correspondiente o EDSS), empeoraron (aumento de al menos 1 punto en el sistema funcional correspondiente o EDSS), y permanecieron estables (cambio de 0.5 puntos o ningún cambio en la puntuación EDSS) a los días 7 y 28 (± 3).

9.2. Variables de eficacia radiológica

Se determinó comparar para cada uno de los grupos de tratamiento las diferencias en la RM del número y volumen de lesiones activas (medidas en la secuencia T2 o mediante realce con contraste), el número de lesiones activas nuevas, y el porcentaje de lesiones activas en el estudio basal que se convierte en agujeros negros en el estudio final, y su volumen, entre los diferentes períodos (días 7 y basal, 28 (± 3) y basal y 28 (± 3) y 7).

9.3. Variables de seguridad

La evaluación de la seguridad de la medicación a estudio para cada paciente, en cada uno de los grupos de tratamiento se basó en:

- Signos vitales (presión arterial y frecuencia cardíaca) durante los 3 días de tratamiento.
- Glucosa en sangre capilar antes y después de la administración del tratamiento, cada uno de los 3 días de tratamiento.
- Acontecimientos adversos a lo largo de todo el tiempo que duró el estudio.

9.4. Variables de tolerabilidad

La evaluación de la tolerabilidad de la medicación a estudio para cada paciente, se evaluó mediante un cuestionario diseñado específicamente (**Anexo IV**), que todos los pacientes tuvieron que cumplimentar al día siguiente de la administración del tratamiento (días 2, 3 y 4) y a día 28 (± 3).

9.5. Variables de calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida que proporcionó la medicación a estudio para cada paciente, en cada uno de los grupos de tratamiento se basó en la administración en las visitas de los días 7, 28 (± 3) y 3 meses (± 7 días) de las escalas (**Anexo V**):

- MFIS (Escala modificada del impacto de la fatiga)¹⁹⁵. Las normas sobre la práctica clínica en EM recomiendan el uso de la Escala MFIS, seleccionada del cuestionario de calidad de vida en EM (MSQLI). Esta escala consta de un cuestionario de 21 preguntas sobre la fatiga en las cuatro semanas previas a la entrevista, puntuando cada respuesta entre 0 y 4, según ocurran los fenómenos nunca o casi siempre; aporta una puntuación total entre 0 y 84, y pueden hacerse varias subescalas, en concreto la subescala física (0-36), la subescala cognitiva (0-40) y la subescala psicosocial (0-8).
- MSQoL (Calidad de vida en Esclerosis Múltiple)¹⁹⁶. El MSQoL es un cuestionario multidimensional, autoadministrado, que evalúa mediante 9 dimensiones, la calidad de vida en las cuatro semanas previas puntuando cada respuesta entre 0 y 5, según ocurran los fenómenos nunca o siempre.

10. MÉTODO ESTADÍSTICO

10.1. Tamaño de la muestra

Después de debatir las opciones de variable principal de medida, su tratamiento y variabilidad y la magnitud de cambio que sería relevante, se llegó a la conclusión de que la n necesaria para un estudio confirmatorio hacía inviable el proyecto, pues partiendo de una mejoría del 70% en cada grupo, considerando como relevante una diferencia del 5% en el porcentaje de pacientes que mejoran, se necesitarían 1400 pacientes por grupo y considerando como relevante una diferencia del 10% se necesitarían 360 pacientes. Por otra parte, considerando como relevante un cambio de 0,5 puntos en la escala EDSS se necesitarían 100 pacientes por grupo. Por esta razón se planteó el estudio como exploratorio, y no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral.

En base a las expectativas de reclutar entre 40 y 50 pacientes en el período de 1 año, se realizó un abanico de cálculos de no-inferioridad con distintas deltas y se calculó la DE ($DE = 1,13$) a partir de los datos del artículo de Sharrack y col.¹³³ Cuando el tamaño muestral en cada grupo es 22, una prueba de t unilateral ($\alpha = 0,025$) de los dos grupos tendrá una potencia del 80% para rechazar la hipótesis nula de que el grupo test y el de referencia no son equivalentes con una delta de 1 (la diferencia en medias es 1 punto en EDSS o más a partir de 0 en la misma dirección) a favor de la hipótesis alternativa que las medias de los 2 grupos son equivalentes, asumiendo que la diferencia esperada en medias es 0 y la desviación estándar común es 1,13, según el artículo de Sharrack mencionado previamente.

10.2. Estructura y metodología del análisis estadístico

El responsable de la estadística del Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología (LBE) se encargó de redactar un Plan de Análisis Estadístico - Statistical Analysis Plan (SAP) - antes del cierre de la base de datos, especificando de una manera exhaustiva los análisis estadísticos y procedimientos a realizar. En el contenido del SAP, constó el objetivo del ensayo, responsabilidades, tipo de análisis primario, especificación clara de todas las variables críticas primarias y secundarias, descripción completa y detallada de los métodos estadísticos para el análisis de los datos, y muestras estructurales de todos los formatos de presentación de los resultados y listas de datos.

Las tablas y listados se obtuvieron con la utilización del programa estadístico SAS 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Las tablas y listados se presentaron en documentos Win Word.

10.3. Poblaciones del estudio

El análisis de las variables de eficacia ha seguido las recomendaciones regulatoras CPMP/ICH/363/96 y CPMP/EWP/482/99 (197,198), y se ha realizado sobre la población por protocolo (PP) que se define como la de aquellos sujetos aleatorizados que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y que reciben al menos una dosis de la medicación a estudio, recogiendo la información de al menos una medida de eficacia en las visitas de seguimiento sin que se plantee ninguna desviación mayor del protocolo. El análisis de la variable principal también se ha llevado a cabo sobre la población con intención de tratar (ITT), que incluye a todos los pacientes aleatorizados con al menos una dosis de la medicación del estudio,

independientemente de cualquier desviación del protocolo. En la población de seguridad se incluyeron todos los pacientes a los que se administró al menos una dosis de la medicación del estudio.

10.4. Análisis de los datos

Las variables principales de eficacia clínica se analizaron mediante un análisis de la covarianza (ANCOVA) utilizando el valor basal como covariable. La variable EDSS se evaluó para el análisis de no-inferioridad con un valor delta de 1 punto. Para esta variable, se realizó de manera adicional un análisis de sensibilidad no paramétrico con el método de Hodges-Lehmann para estimar la mediana de las diferencias y su IC95% basado en la distribución de Mann-Whitney distribution^{199,200}.

Las variables secundarias continuas se analizaron con el mismo modelo de ANCOVA que para las variables principales.

Las variables secundarias categóricas tipo respondedor, como número de pacientes que presentan un determinado valor de mejoría o empeoramiento, se analizaron con la prueba exacta de Fisher.

La estrategia general inferencial para el resto de variables siguió la estrategia descrita a continuación: para comparar entre variables categóricas se usó la prueba exacta de Fisher; las variables continuas con distribución gaussiana fueron analizadas con el mismo modelo de ANCOVA que para la variable principal, y para el resto de continuas se usó el método de Hodges-Lehmann con la prueba de Mann-Whitney.

RESULTADOS

1. PACIENTES

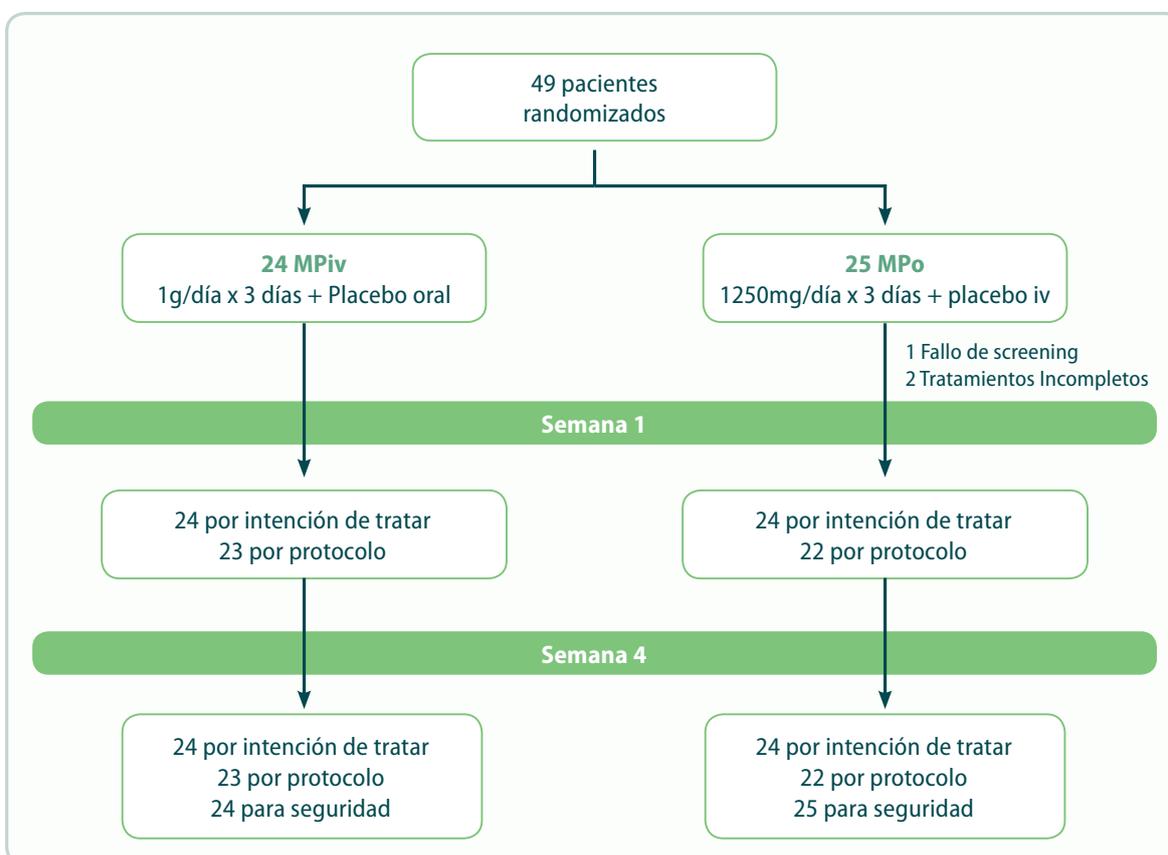
Se incluyeron un total de 49 pacientes con EMRR que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (**Figura 12**). De ellos, 24 pacientes fueron asignados a recibir MPiv y 25 a recibir MPo.

De los 24 pacientes que fueron asignados a MPiv, 1 paciente discontinuó el estudio tras observarse que cumplía un criterio de exclusión (tratamiento con corticoides en los 3 meses previos). 23 pacientes completaron el estudio.

De los 25 pacientes que fueron asignados a MPo, 1 paciente se excluyó del análisis ya que los síntomas estaban relacionados con una hernia discal que fue intervenida, y no a un brote de EM. Otros 2 pacientes discontinuaron el estudio (1 por gestación y 1 por referir dolor abdominal como acontecimiento adverso). Completaron el estudio 22 pacientes.

En resumen, 24 brotes en cada grupo fueron analizados por intención de tratamiento (ITT) y 23 brotes en el grupo MPiv y 22 brotes en el grupo MPo fueron analizados por protocolo (PP).

Figura 12:



2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento fueron comparables (**Tabla 6**). La edad media \pm DE en el momento de inclusión fue de $37,6 \pm 7,8$ años, 80% (n=36) fueron mujeres, la puntuación de la EDSS previa al brote fue de $2,07 \pm 1,1$ y en el brote $3,61 \pm 1,26$. Un 44,4% (n=20) no estaban recibiendo tratamiento inmunomodulador. El 82,2% de los pacientes tenía más de 9 lesiones en la RM craneal realizada en el momento basal. La mediana [percentil 25 ; percentil 75] de lesiones que realzaron con contraste fue 1 [0 ; 5], el volumen de las lesiones que realzaron con contraste fue 29mm^3 (0,535) y el volumen en secuencias T2 fue 183mm^3 (0,752).

Tabla 6: Características basales de los pacientes

	MPo n=22	MPiv n=23	Total n=45
Sexo (mujer)	17 (77%)	19 (83%)	36 (80%)
Edad	39,5 (7,9)	37,7 (7,8)	37,7(7,8)
Glucemia (previa al tratamiento)	110,19 \pm 33,98	110,35 \pm 37,04	110,27 \pm 35,06
Historia médica			
Gastritis	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
Hernia de hiato	0 (0,0%)	2 (8,7%)	2 (4,4%)
Diabetes	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (2,2%)
Depresión	3 (13,6%)	4 (17,4%)	7 (15,6%)
Tratamiento			
Sin tratamiento	10 (45,4%)	10 (43,4%)	20 (44,4%)
Interferon beta	9 (40,9%)	10 (43,4%)	19 (42,2%)
Acetato de glatiramero	3 (13,6%)	3 (13,0%)	6 (13,3%)
EDSS (en brote)	3,48 \pm 1,28 3 [2,5 ; 4]	3,74 \pm 1,26 4 [2,5 ; 4,5]	3,61 \pm 1,26 3,5 [2,5 ; 4]
EDSS (previa al brote)	1,93 \pm 1,04 2 [1,5 ; 2,5]	2,21 \pm 1,17 2 [1,5 ; 3]	2,07 \pm 1,1 2 [1,5 ; 2,5]
RM basal			
Nº lesiones en T2 (>3mm; >9)	17 (77,3%)	20 (87,0%)	37 (82,2%)
Volumen de lesiones en T2	183,11 [0 ; 535,01]	154,5 [0 ; 984,19]	183,11 [0 ; 752,45]
Nº lesiones que realzan con contraste	1 [0 ; 4]	1 [0 ; 5]	1 [0 ; 5]
Volumen lesiones que realzan con contraste (mm ³)	28,61 [0 ; 535,01]	32,9 [0 ; 370,50]	28,61 [0 ; 535,01]
MFIS: Puntuación total (0-100)	37,04 [24,47 ; 49,61]	39,90 [26,57 ; 53,22]	38,5 [29,69 ; 47,31]
MSQoL: Puntuación total (0-100)	13,48 (12,44 - 14,52)	13,75 (12,77 - 14,73)	13,62 [12,93 ; 14,30]

Los datos descriptivos indican: n (%), media \pm DE, o mediana [percentil 25 ; percentil 75]

MFIS: escala de fatiga - MSQoL: escala de calidad de vida

3. EVOLUCIÓN CLÍNICA: ANÁLISIS DE LOS SISTEMAS FUNCIONALES Y DE LA EDSS

No se detectaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento para los distintos sistemas funcionales a los 7 y 28 (± 3) días y a los 3 meses (± 7 días), excepto para el índice de deambulaci3n a d3a 28 (± 3) con un promedio [IC95%] de -0,51 [-1,01 ; -0,00] ($p=0,048$), a favor del grupo MPiv. A los 3 meses la diferencia en este 3ndice no fue significativa, -0,22 [-0,88;0,43] ($p=0,494$) (*Tabla 7*).

Tabla 7: An3lisis de los sistemas funcionales: valores basales y evoluci3n cl3nica

		Basal	Reducci3n a d3a 7	Reducci3n a d3a 28 ($\pm 3d$)	Reducci3n a mes 3 ($\pm 7d$)
Piramidal	MPo	1,82 [1,36 ; 2,27]	-0,35 [-0,57 ; -0,13]	-0,40 [-0,74 ; -0,06]	-0,53 [-0,89 ; -0,18]
	MPiv	1,70 [1,25 ; 2,14]	-0,36 [-0,58 ; -0,14]	-0,40 [-0,73 ; -0,07]	-0,19 [-0,53 ; 0,16]
	Diferencias		-0,01 [-0,32 ; 0,30] $p=0,950$	0,00 [-0,47 ; 0,48] $p=0,999$	0,35 [-0,15 ; 0,84] $p=0,165$
Cerebelo	MPo	1,05 [0,55 ; 1,55]	-0,17 [-0,51 ; 0,17]	-0,28 [-0,63 ; 0,06]	-0,31 [-0,69 ; 0,07]
	MPiv	1,17 [0,68 ; 1,66]	-0,28 [-0,61 ; 0,05]	-0,64 [-0,98 ; -0,30]	-0,45 [-0,83 ; -0,08]
	Diferencias		-0,11 [-0,59 ; 0,36] $p=0,638$	-0,36 [-0,84 ; 0,13] $p=0,147$	-0,15 [-0,68 ; 0,38] $p=0,575$
Tronco	MPo	1,05 [0,54 ; 1,55]	-0,41 [-0,70 ; -0,12]	-0,39 [-0,68 ; -0,09]	-0,50 [-0,79 ; -0,22]
	MPiv	1,04 [0,55 ; 1,54]	-0,57 [-0,86 ; -0,29]	-0,75 [-1,04 ; -0,46]	-0,66 [-0,94 ; -0,38]
	Diferencias		-0,16 [-0,56 ; 0,25] $p=0,438$	-0,36 [-0,77 ; 0,05] $p=0,080$	-0,15 [-0,55 ; 0,25] $p=0,442$
Sensorial	MPo	1,77 [1,31 ; 2,24]	-0,51 [-0,83 ; -0,19]	-0,68 [-1,02 ; -0,33]	-0,51 [-0,92 ; -0,10]
	MPiv	1,78 [1,33 ; 2,23]	-0,14 [-0,45 ; 0,17]	-0,49 [-0,83 ; -0,15]	-0,40 [-0,80 ; 0,00]
	Diferencias		0,37 [-0,07 ; 0,82] $p=0,097$	0,19 [-0,29 ; 0,67] $p=0,436$	0,11 [-0,46 ; 0,69] $p=0,694$
Visual	MPo	0,54 [0,01 ; 1,07]	0,10 [-0,11 ; 0,32]	0,05 [-0,30 ; 0,41]	0,01 [-0,31 ; 0,33]
	MPiv	0,62 [0,10 ; 1,14]	-0,12 [-0,33 ; 0,08]	-0,33 [-0,67 ; 0,02]	-0,40 [-0,71 ; -0,09]
	Diferencias		-0,23 [-0,53 ; 0,07] $p=0,135$	-0,38 [-0,87 ; 0,11] $p=0,129$	-0,40 [-0,85 ; 0,04] $p=0,075$
Vejiga/Intestino	MPo	0,73 [0,31 ; 1,15]	0,13 [-0,10 ; 0,35]	-0,03 [-0,44 ; 0,38]	-0,15 [-0,37 ; 0,07]
	MPiv	0,87 [0,46 ; 1,28]	-0,08 [-0,29 ; 0,14]	-0,21 [-0,61 ; 0,19]	-0,16 [-0,38 ; 0,05]
	Diferencias		-0,20 [-0,51 ; 0,11] $p=0,193$	-0,19 [-0,76 ; 0,39] $p=0,515$	-0,02 [-0,33 ; 0,29] $p=0,913$
Cerebral (cognitivo)	MPo	0,23 [0,02 ; 0,44]	0,16 [-0,04 ; 0,35]	-0,12 [-0,29 ; 0,05]	-0,07 [-0,29 ; 0,15]
	MPiv	0,13 [-0,08 ; 0,34]	0,06 [-0,13 ; 0,26]	0,11 [-0,05 ; 0,28]	0,11 [-0,11 ; 0,32]
	Diferencias		-0,09 [-0,37 ; 0,18] $p=0,495$	0,23 [-0,01 ; 0,47] $p=0,057$	0,18 [-0,13 ; 0,49] $p=0,257$
Ambulante	MPo	0,95 [0,21 ; 1,69]	-0,20 [-0,57 ; 0,17]	-0,29 [-0,64 ; 0,07]	-0,38 [-0,85 ; 0,09]
	MPiv	1,26 [0,54 ; 1,98]	-0,43 [-0,79 ; -0,07]	-0,79 [-1,14 ; -0,44]	-0,60 [-1,06 ; -0,14]
	Diferencias		-0,23 [-0,75 ; 0,28] $p=0,366$	-0,51 [-1,01 ; -0,00] $p=0,048$	-0,22 [-0,88 ; 0,43] $p=0,494$

Los estad3sticos utilizados son media [IC95%]. Las N para los grupos MPo y MPiv fueron 22 y 23, respectivamente

Se observó cambio hacia la mejoría en la puntuación de la EDSS en ambos grupos de tratamiento, a los 7 y 28 (± 3) días frente a la visita basal ($p < 0,001$ para ambos grupos en ambos tiempos), y esta mejoría se mantuvo durante los 3 meses de seguimiento clínico. No hubo diferencias entre la puntuación de la EDSS de ambos grupos durante el tiempo que duró el estudio (**Tabla 8**).

Tabla 8: Análisis de EDSS: valores basales y evaluación clínica

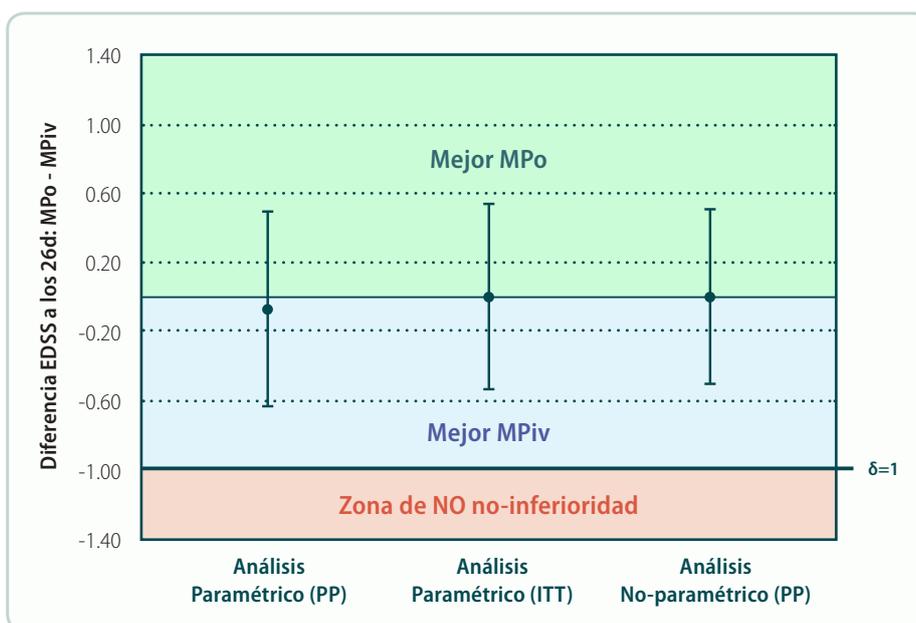
		Basal	Día 7	Día 28 ($\pm 3d$)	Mes 3 ($\pm 7d$)
Análisis Paramétrico (PP)	MPiv	3,74 [3,21 ; 4,27]	-0,52 [-0,79 ; -0,25]	-1,13 [-1,53 ; -0,73]	-1,19 [-1,61 ; -0,77]
	MPo	3,48 [2,93 ; 4,02]	-0,60 [-0,87 ; -0,32]	-1,06 [-1,46 ; -0,65]	-1,14 [-1,57 ; -0,71]
	Diferencias	-	0,08 [-0,31 ; 0,47] $p = 0,69$	-0,07 [-0,64 ; 0,49] $p = 0,795$	-0,05 [-0,65 ; 0,55] $p = 0,865$
Análisis Paramétrico (ITT)	MPiv	3,67 [3,15 ; 4,18]	-0,50 [-0,76 ; -0,23]	-1,11 [-1,49 ; -0,72]	-1,18 [-1,59 ; -0,77]
	MPo	3,44 [2,92 ; 3,95]	-0,65 [-0,92 ; -0,39]	-1,11 [-1,50 ; -0,72]	-1,14 [-1,55 ; -0,73]
	Diferencias	-	0,15 [-0,22 ; 0,53] $p = 0,412$	0,00 [-0,54 ; 0,55] $p = 0,988$	-0,04 [-0,62 ; 0,55] $p = 0,904$
Análisis No-paramétrico (PP)	MPiv	4 [2,50 ; 4,00]	-0,5 [-1,00 ; 0,00]	-1 [-1,50 ; -0,50]	-1 [-1,50 ; -0,50]
	MPo	3 [2,50 ; 4,00]	-0,5 [-1,00 ; 0,00]	-1 [-2,00 ; -0,50]	-1 [-1,50 ; -0,50]
	Diferencias	0 [-0,50 ; 0,00] $p = 0,686$	0 [-0,50 ; 0,50] $p = 0,960$	0 [-0,50 ; 0,50] $p = 0,954$	0 [-0,50 ; 0,00] $p = 0,686$
≥ 1 punto de mejoría	MPiv	-	9 (39,1%)	15 (65,2%)	16 (69,6%)
	MPo		10 (45,5%)	15 (68,2%)	16 (72,7%)
	Valor p		$p = 0,767$	$p = 1,000$	$p = 1,000$

Los estadísticos utilizados son media [IC95%] para los análisis paramétricos y mediana IC95%] para los análisis no-paramétricos o n (%) para datos binarios. Las N para los grupos MPo y MPiv fueron 22 y 23, respectivamente

Se detectó una mejoría en la puntuación de la EDSS de al menos 1 punto en el 46% de los pacientes tratados con MPo y del 39% en los pacientes tratados con MPiv a la primera semana (respuesta rápida, $p = 0,767$), del 68% y 65% a la semana 4 ($p = 1,0$) y del 73% y 70% a los 3 meses ($p = 1,0$).

La diferencia promedio [IC95%] en la mejoría de la puntuación del EDSS a los 28 días entre tratamientos para el análisis principal, (análisis paramétrico con la población por protocolo), fue de -0,07 [-0,64 ; 0,49], donde los valores negativos son favorables al grupo MPiv. La conclusión de no-inferioridad de MPo en relación a MPiv se apoya en que el límite inferior del IC95% de la diferencia, -0,64, no llegó a sobrepasar el margen de no-inferioridad preestablecido en 1 punto de la escala EDSS (**Tabla 8 y Figura 13**). Los análisis de sensibilidad utilizando la aproximación paramétrica con la población de intención de tratar, y la aproximación no-paramétrica con la población por protocolo confirmaron los resultados del análisis principal.

Figura 13: Análisis de no-inferioridad para EDSS



Dos pacientes en el grupo MPo (8,0%, IC95: [2,2% ; 25,0]) y 2 pacientes en el grupo MPiv (8,3%, IC95: [2,3% ; 25,9%]) presentaron un brote entre los 2 y 3 meses tras la entrada en el ensayo ($p=1,000$).

Ningún paciente requirió hospitalización.

4. EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA: ANÁLISIS DE RM CEREBRAL

Los datos de imagen en RM cerebral se muestran en la **Tabla 9**.

En la exploración basal, la mediana de lesiones que realzaron con contraste fue de 1, lo mismo en ambos grupos, y el porcentaje de pacientes fue de 50% para MPo y de 57% para MPiv. A los 7 y 28 días la mediana del número de lesiones con realce de contraste persistente y de lesiones con realce de contraste nuevas fue de 0 en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con realce de contraste fue de 28% y de 43.5% para MPo y MPiv ($p=0,21$), a los 7 días y de 24% y 35% a los 28 (± 3) días ($p=0,52$), respectivamente.

En la exploración basal, la mediana del volumen de lesiones realizadas con contraste fue de 29mm^3 en el grupo MPo y de 33mm^3 en el MPiv. A los 7 días la mediana del cambio del volumen de lesiones realizadas con contraste persistentes y de lesiones realizadas con contraste nuevas fue de 0 en ambos grupos.

Tabla 8: Análisis de RM cerebral

	MPO (n=22) Mediana [95%]	MPiv (n=23) Mediana [95%]	Diferencia (n=45) Mediana [95%]
Nº lesiones realizadas con contraste en exploración basal	1 [0,00 ; 4,00]	1 [0,00 ; 5,00]	0 [-1,00 ; 1,00]
Nº lesiones realizadas con contraste persistentes en 7 días	0 [0,00 ; 2,00]	0 [0,00 ; 3,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,867
Nº lesiones realizadas con contraste persistentes en 28 días (respecto basal)	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 2,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,452
Nº lesiones realizadas con contraste persistentes en 28 días (respecto 7 días)	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,973
Nº lesiones realizadas con contraste NUEVAS respecto basal en 7 días	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 1,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,057
Nº lesiones realizadas con contraste NUEVAS respecto 7 días en 28 días	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 1,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,569
Nº lesiones realizadas con contraste en basal que convierten a black hole en 7 días	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,588
Nº lesiones realizadas con contraste en basal que convierten a black hole en 28 días	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,316
Nº lesiones T2 respecto basal	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,201
Nº lesiones nuevas en T2 respecto basal y 7 días	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,721
Volumen de lesión realizada con contraste exploración basal (mm ³)	28,61 [0,00 ; 535,01]	32,9 [0,00 ; 194,55]	0 [-217,44 ; 47,21]
Volumen de lesiones realizadas con contraste persistentes en 28 días (respecto basal y 7 días) Incluye NUEVAS	0 [0,00 ; 25,75]	0 [0,00 ; 105,86]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,592
Volumen de lesiones persistentes realizadas con contraste en 7 días (mm ³)	0 [0,00 ; 300,41]	0 [0,00 ; 254,63]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,775
Volumen lesiones realizadas con contraste NUEVAS respecto basal en 7 días (mm ³)	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 17,17]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,046
Volumen lesiones realizadas con contraste NUEVAS respecto 7 días en 28 días (mm ³)	0 [0,00 ; 0,00]	0 [0,00 ; 31,47]	0 [0,00 ; 0,00] p=0,421
Volumen en T2 de lesiones activas exploración basal (mm ³)	183,11 [0,00 ; 535,01]	154,5 [0,00 ; 892,64]	0 [-183,11 ; 226,02]
Volumen en T2 de lesiones ACTIVAS en 7 días (mm ³)	0 [0,00 ; 266,08]	0 [0,00 ; 503,54]	0 [-28,61 ; 34,33] p=0,913
Volumen en T2 de lesiones ACTIVAS en 28 días (mm ³)	0 [0,00 ; 31,47]	0 [0,00 ; 151,63]	0 [-45,78 ; 0,00] p=0,428

En la exploración basal, el número (%) de pacientes con más de 9 lesiones en T2 >3mm fue de 17 (73%) y 20 (87%) para MPO y MPiv respectivamente. A los 7 días y a los 28 (±3) días, el incremento mediano de lesiones en secuencias T2 fue de 0 en ambos grupos.

En la exploración basal, la mediana del volumen de lesiones en secuencias T2 fue de 183mm³ en el grupo MPo y de 155mm³ en el MPiv. A los 7 días y 28 (±3) días la mediana del cambio del volumen de lesiones en secuencias T2 fue de 0 en ambos grupos.

No se observó la aparición de agujeros negros.

5. TOLERABILIDAD

Excepto 1 paciente, el resto de los pacientes incluidos en el ensayo refirieron algún efecto adverso (**Tablas 10 y 11**). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas modalidades de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, trastorno del ánimo e insomnio. Otros efectos adversos fueron: sabor metálico, náusea, dolor epigástrico, diarrea, rash cutáneo, edema y palpitaciones. Ninguno de los efectos adversos se clasificó como grave.

Un paciente que recibió MPo abandonó el tratamiento debido a dolor abdominal.

Los pacientes tomaron protectores gástricos según criterio del investigador en base a antecedentes previos.

Algunos recibieron fármacos para el insomnio.

Tabla 10: Análisis de tolerabilidad

Tiempo		MPo (n=25)	MPiv (n=24)	p
D2 V4	Náuseas	6 (24,0%)	5 (20,8%)	1,000
	Vómitos	0 (0,0%)	1 (4,2%)	0,490
	Dolor en el estómago o la barriga	6 (24,0%)	4 (16,7%)	0,725
	Diarreas	2 (8,0%)	0 (0,0%)	0,490
	Gusto metálico en la boca	14 (56,0%)	15 (62,5%)	0,773
	Sofocaciones	7 (28,0%)	8 (33,3%)	0,762
	Erupción cutánea	3 (12,0%)	2 (8,3%)	1,000
	Edema (hinchazón)	2 (8,0%)	3 (12,5%)	0,667
	Dolores articulares	3 (12,0%)	4 (16,7%)	0,702
	Insomnio	19 (76,0%)	14 (58,3%)	0,232
	Tristeza no habitual	1 (4,0%)	2 (8,3%)	0,609
	Agresividad	2 (8,0%)	2 (8,3%)	1,000
	Agitación	6 (24,0%)	8 (33,3%)	0,538
	Sentimiento de euforia	5 (20,0%)	3 (12,5%)	0,702
	Dolores de cabeza	14 (56,0%)	13 (54,2%)	1,000
	Palpitaciones	5 (20,0%)	4 (16,7%)	1,000
Dolores en el pecho	1 (4,0%)	0 (0,0%)	1,000	

Continúa en la página siguiente

Tiempo		MPo (n=25)	MPiv (n=24)	p
D3 V5	Náuseas	5 (20,8%)	4 (16,7%)	1,000
	Dolor en el estómago o la barriga	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1,000
	Diarreas	1 (4,2%)	1 (4,2%)	1,000
	Gusto metálico en la boca	12 (50,0%)	16 (66,7%)	0,380
	Sofocaciones	8 (33,3%)	9 (37,5%)	1,000
	Erupción cutánea	6 (25,0%)	2 (8,3%)	0,245
	Edema (hinchazón)	4 (16,7%)	6 (25,0%)	0,724
	Dolores articulares	1 (4,2%)	6 (25,0%)	0,097
	Insomnio	12 (50,0%)	13 (54,2%)	1,000
	Tristeza no habitual	2 (8,3%)	3 (12,5%)	1,000
	Agresividad	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1,000
	Agitación	6 (25,0%)	7 (29,2%)	1,000
	Sentimiento de euforia	5 (20,8%)	3 (12,5%)	0,701
	Dolores de cabeza	8 (33,3%)	6 (25,0%)	0,752
	Palpitaciones	4 (16,7%)	3 (12,5%)	1,000
Dolores en el pecho	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1,000	
D4 V6	Náuseas	3 (13,0%)	5 (21,7%)	0,459
	Dolor en el estómago o la barriga	10 (43,5%)	5 (21,7%)	0,208
	Diarreas	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,489
	Gusto metálico en la boca	14 (60,9%)	10 (43,5%)	0,376
	Sofocaciones	11 (47,8%)	5 (21,7%)	0,120
	Erupción cutánea	3 (13,0%)	2 (8,7%)	1,000
	Edema (hinchazón)	3 (13,0%)	6 (26,1%)	0,284
	Dolores articulares	4 (17,4%)	4 (17,4%)	1,000
	Insomnio	12 (52,2%)	8 (34,8%)	0,373
	Tristeza no habitual	3 (13,0%)	2 (8,7%)	1,000
	Agresividad	2 (8,7%)	1 (4,3%)	1,000
	Agitación	5 (21,7%)	6 (26,1%)	0,738
	Sentimiento de euforia	2 (8,7%)	3 (13,0%)	0,665
	Dolores de cabeza	8 (34,8%)	4 (17,4%)	0,314
	Palpitaciones	4 (17,4%)	3 (13,0%)	1,000
Dolores en el pecho	2 (8,7%)	5 (21,7%)	0,243	
D28 V7	Náuseas	2 (8,7%)	3 (12,5%)	1,000
	Dolor en el estómago o la barriga	7 (30,4%)	7 (29,2%)	1,000
	Diarreas	0 (0,0%)	2 (8,3%)	0,489
	Gusto metálico en la boca	3 (13,0%)	4 (16,7%)	1,000
	Sofocaciones	7 (30,4%)	4 (16,7%)	0,318
	Erupción cutánea	5 (21,7%)	2 (8,3%)	0,245
	Edema (hinchazón)	3 (13,0%)	4 (16,7%)	1,000
	Dolores articulares	6 (26,1%)	7 (29,2%)	1,000
	Insomnio	9 (39,1%)	6 (25,0%)	0,359
	Tristeza no habitual	2 (8,7%)	3 (12,5%)	1,000
	Agresividad	3 (13,0%)	2 (8,3%)	0,666
	Agitación	4 (17,4%)	5 (20,8%)	1,000
	Sentimiento de euforia	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1,000
	Dolores de cabeza	6 (26,1%)	5 (20,8%)	0,740
	Palpitaciones	3 (13,0%)	2 (8,3%)	0,666
Dolores en el pecho	1 (4,3%)	4 (16,7%)	0,348	

D: día - V: visita

Tabla 11: Análisis de tolerabilidad

	MPiv (n=24)	MPo (n=25)	p
Al menos un acontecimiento adverso			
	23 (95,8%)	25 (100,0%)	0,490
Al menos un acontecimiento adverso por sistema			
Infecciones e infestaciones	2 (8,3%)	1 (4,0%)	0,609
Trastornos cardiacos	5 (20,8%)	9 (36,0%)	0,343
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	7 (29,2%)	10 (40,0%)	0,550
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0 (0,0%)	1 (4,0%)	1,000
Trastornos del sistema nervioso	20 (83,3%)	23 (92,0%)	0,417
Trastornos gastrointestinales	13 (54,2%)	16 (64,0%)	0,567
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	13 (54,2%)	11 (44,0%)	0,570
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	12 (50,0%)	7 (28,0%)	0,150
Trastornos psiquiátricos	20 (83,3%)	25 (100,0%)	0,050
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0,110
Trastornos vasculares	13 (54,2%)	12 (48,0%)	0,777
Al menos un acontecimiento adverso por término preferente			
Acaloramiento	13 (54,2%)	12 (48,0%)	0,776
Agitación	9 (37,5%)	11 (44,0%)	0,773
Agresión	2 (8,3%)	5 (20,0%)	0,419
Artralgia	9 (37,5%)	6 (24,0%)	0,363
Cefalea	13 (54,2%)	18 (72,0%)	0,241
Diarrea	3 (12,5%)	2 (8,0%)	0,667
Disgeusia	16 (66,7%)	20 (80,0%)	0,345
Dolor abdominal	0 (0,0%)	3 (12,0%)	0,237
Dolor de espalda	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0,110
Dolor en la zona superior del abdomen	6 (25,0%)	8 (32,0%)	0,755
Dolor torácico	5 (20,8%)	3 (12,0%)	0,465
Edema periférico	4 (16,7%)	3 (12,0%)	0,704
Estado de ánimo deprimido	2 (8,3%)	6 (24,0%)	0,247
Estado de ánimo eufórico	4 (16,7%)	10 (40,0%)	0,113
Fatiga	4 (16,7%)	3 (12,0%)	0,701
Hinchazón de cara	3 (12,5%)	2 (8,0%)	0,668
Insomnio	16 (66,7%)	22 (88,0%)	0,096
Náuseas	7 (29,2%)	6 (24,0%)	0,754
Palpitaciones	5 (20,8%)	9 (36,0%)	0,345

6. SEGURIDAD

Los niveles de glucosa, las cifras de tensión arterial y la frecuencia cardiaca no se modificaron de forma significativa tras recibir el tratamiento con MP en ninguno de los dos grupos de tratamiento (**Tabla 12**).

Se observó una tendencia a cifras de glucemia más elevadas con la MPo que con la MPiv tras la 2ª y 3ª administración del tratamiento, pero no alcanzó significación estadística. El único paciente diabético de la muestra se aleatorizó a MPiv.

Tabla 12: Análisis de seguridad: Tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, peso

			MPo [n=25]	MPiv [n=24]	P
Tensión Arterial Diastólica [mmHg]	Antes	D01	77,52 [73,74 ; 81,3]	76,625 [72,645 ; 80,605]	0,738
		D02	73,292 [69,797 ; 76,786]	69,75 [66,684 ; 72,816]	0,122
		D03	73,304 [69,599 ; 77,009]	73,167 [68,545 ; 77,788]	0,962
	Después	D01	75,625 [72,355 ; 78,895]	73,667 [69,537 ; 77,796]	0,446
		D02	71,522 [68,8 ; 74,244]	70,682 [67,105 ; 74,259]	0,698
		D03	74,652 [70,218 ; 79,086]	74,591 [69,448 ; 79,734]	0,985
	Antes-después	D01	1,958 [-1,183 ; 5,1]	2,958 [-1,536 ; 7,452]	0,708
		D02	2,348 [-1,019 ; 5,714]	-0,864 [-3,793 ; 2,066]	0,144
		D03	-1,348 [-4,635 ; 1,939]	-0,864 [-4,632 ; 2,904]	0,841
Tensión Arterial Sistólica [mmHg]	Antes	D01	120,28 [113,139 ; 127,421]	116,917 [111,512 ; 122,321]	0,445
		D02	120,042 [113,95 ; 126,134]	114,833 [109,248 ; 120,418]	0,199
		D03	119,609 [111,954 ; 127,263]	120,917 [115,459 ; 126,374]	0,773
	Después	D01	117,958 [111,16 ; 124,756]	116,958 [111,345 ; 122,572]	0,816
		D02	113,913 [108,726 ; 119,1]	119,227 [112,808 ; 125,646]	0,186
		D03	116,913 [109,918 ; 123,908]	122,727 [116,171 ; 129,284]	0,216
	Antes-después	D01	3 [-1,058 ; 7,058]	-0,042 [-4,097 ; 4,013]	0,278
		D02	6,13 [0,957 ; 11,304]	-4,955 [-8,792 ; -1,117]	0,001
		D03	2,696 [-2,265 ; 7,656]	-1,364 [-6,414 ; 3,687]	0,240
Frecuencia Cardiaca [lpm]	Antes	D01	73,72 [70,482 ; 76,958]	75,75 [71,286 ; 80,214]	0,448
		D02	79,318 [73,908 ; 84,728]	83,792 [77,573 ; 90,01]	0,270
		D03	72,826 [67,76 ; 77,892]	79,667 [73,529 ; 85,804]	0,083
	Después	D01	71,48 [68,637 ; 74,323]	75,208 [70,513 ; 79,904]	0,168
		D02	76,208 [72,812 ; 79,605]	82 [76,457 ; 87,543]	0,073
		D03	70,217 [64,965 ; 75,47]	74,227 [69,648 ; 78,806]	0,240
	Antes-después	D01	2,24 [-0,096 ; 4,576]	0,542 [-3,03 ; 4,114]	0,411
		D02	2,455 [-1,342 ; 6,251]	3,5 [-2,017 ; 9,017]	0,747
		D03	2,609 [-0,409 ; 5,627]	5,909 [0,407 ; 11,411]	0,282
Temperatura [°C]	D01	36,23 [35,8 ; 36,661]	36,204 [36,055 ; 36,353]	0,906	
	D02	36,427 [36,244 ; 36,61]	36,35 [36,209 ; 36,491]	0,491	
	D03	36,304 [36,123 ; 36,485]	36,362 [36,171 ; 36,553]	0,651	
Peso [Kg]	Basal	68,341 [61,682 ; 75]	66,64 [60,727 ; 72,553]	0,693	
	D07	65,444 [58,95 ; 71,939]	65,779 [58,365 ; 73,193]	0,944	
	D28	66,517 [57,962 ; 75,071]	67,913 [59,466 ; 76,359]	0,808	

7. FATIGA Y CALIDAD DE VIDA

No se observaron diferencias en el grado de fatiga (**Tabla 13**) medido por la escala MFIS.

Tabla 13: Análisis de la escala de fatiga MFIS

		Basal	Día 7	Día 28 (±3d)
MFIS				
Puntuación MFIS final	MPO	37,0 [24,3 ; 49,8]	40,2 [33,8 ; 46,5]	31,6 [27,1 ; 36,0]
	MPiv	39,9 [27,4 ; 52,4]	40,0 [33,8 ; 46,2]	30,6 [26,2 ; 35,1]
	Diferencias		-0,1 [-9,0 ; 8,7] p=0,977	-0,9 [-7,3 ; 5,4] p=0,763
Subdimensiones				
Subescala física	MPO	45,5 [31,5 ; 59,6]	52,4 [44,3 ; 60,6]	39,7 [33,1 ; 46,3]
	MPiv	49,2 [35,5 ; 62,9]	47,1 [39,2 ; 55,1]	37,1 [30,6 ; 43,6]
	Diferencias		-5,3 [-16,7 ; 6,1] p=0,353	-2,6 [-11,8 ; 6,7] p=0,580
Subescala cognitiva	MPO	29,2 [16,2 ; 42,1]	27,8 [22,2 ; 33,4]	24,8 [20,2 ; 29,3]
	MPiv	31,2 [18,6 ; 43,9]	33,2 [27,7 ; 38,7]	25,1 [20,6 ; 29,6]
	Diferencias		5,4 [-2,4 ; 13,2] p=0,172	0,3 [-6,1 ; 6,7] p=0,922
Subescala psicosocial	MPO	38,1 [23,3 ; 52,8]	45,1 [34,5 ; 55,6]	27,5 [17,5 ; 37,5]
	MPiv	41,3 [26,9 ; 55,7]	43,2 [32,8 ; 53,5]	29,2 [19,3 ; 39,1]
	Diferencias		-1,9 [-16,7 ; 12,9] p=0,794	1,8 [-12,3 ; 15,8] p=0,803

Los estadísticos utilizados son media [IC95%]. Las N para los grupos MPO y MPiv fueron 22 y 23, respectivamente

Tampoco se observaron diferencias en la escala de Calidad de vida (**Tabla 14**) medida por la escala MSQoL entre los pacientes incluidos en las diferentes modalidades de tratamiento.

Tabla 14: Análisis de la escala de calidad de vida MSQoL

		Basal	Día 7	Día 28 (±3d)
MSQoL				
MSQoL global	MPo	13,5 [12,5 ; 14,5]	13,3 [12,6 ; 14,1]	12,8 [12,2 ; 13,4]
	MPiv	13,7 [12,8 ; 14,7]	13,0 [12,2 ; 13,7]	12,4 [11,8 ; 13,0]
	Diferencias		-0,4 [-1,4 ; 0,7] p=0,471	-0,4 [-1,2 ; 0,5] p=0,367
Dimensiones				
Actividades de la vida diaria	MPo	3,5 [2,4 ; 4,6]	4,3 [3,6 ; 5,1]	3,2 [2,5 ; 3,9]
	MPiv	4,3 [3,2 ; 5,4]	3,8 [3,0 ; 4,5]	2,9 [2,2 ; 3,7]
	Diferencias		-0,6 [-1,6 ; 0,5] p=0,281	-0,2 [-1,3 ; 0,8] p=0,635
Bienestar físico	MPo	9,4 [6,8 ; 12,0]	7,5 [5,9 ; 9,0]	5,3 [3,6 ; 7,1]
	MPiv	9,2 [6,7 ; 11,8]	8,0 [6,4 ; 9,5]	6,7 [4,9 ; 8,4]
	Diferencias		0,5 [-1,7 ; 2,7] p=0,639	1,4 [-1,1 ; 3,9] p=0,276
Síntomas	MPo	5,5 [3,3 ; 7,7]	6,0 [4,6 ; 7,4]	5,1 [4,0 ; 6,2]
	MPiv	6,4 [4,2 ; 8,6]	5,6 [4,2 ; 6,9]	4,3 [3,3 ; 5,4]
	Diferencias		-0,4 [-2,3 ; 1,6] p=0,691	-0,7 [-2,3 ; 0,8] p=0,351
Relación con los amigos	MPo	22,9 [20,3 ; 25,6]	22,7 [21,0 ; 24,3]	23,5 [22,1 ; 25,0]
	MPiv	22,2 [19,6 ; 24,8]	22,5 [21,0 ; 24,1]	23,2 [21,8 ; 24,6]
	Diferencias		-0,2 [-2,4 ; 2,1] p=0,891	-0,3 [-2,3 ; 1,7] p=0,747
Relaciones con la familia	MPo	23,9 [21,6 ; 26,3]	24,7 [23,1 ; 26,4]	25,5 [24,3 ; 26,8]
	MPiv	24,3 [22,1 ; 26,6]	24,1 [22,5 ; 25,7]	24,5 [23,3 ; 25,8]
	Diferencias		-0,7 [-3,0 ; 1,7] p=0,572	-1,0 [-2,8 ; 0,8] p=0,260
Relación con el sistema de salud	MPo	24,9 [23,6 ; 26,3]	24,3 [22,9 ; 25,6]	26,1 [25,4 ; 26,7]
	MPiv	25,2 [23,9 ; 26,5]	25,3 [24,0 ; 26,6]	25,4 [24,8 ; 26,1]
	Diferencias		1,1 [-0,8 ; 2,9] p=0,265	-0,7 [-1,6 ; 0,2] p=0,147
Vida sentimental y sexual	MPo	35,0 [30,9 ; 39,1]	33,7 [31,1 ; 36,3]	34,4 [31,9 ; 36,9]
	MPiv	35,2 [31,2 ; 39,2]	33,6 [31,0 ; 36,1]	35,3 [32,9 ; 37,8]
	Diferencias		-0,1 [-3,8 ; 3,6] p=0,947	1,0 [-2,5 ; 4,5] p=0,576
Capacidad para afrontar situaciones	MPo	17,7 [12,9 ; 22,5]	17,4 [13,9 ; 20,8]	14,4 [11,3 ; 17,5]
	MPiv	15,9 [11,2 ; 20,5]	13,3 [9,9 ; 16,7]	12,0 [8,9 ; 15,1]
	Diferencias		-4,1 [-8,9 ; 0,8] p=0,099	-2,4 [-6,8 ; 2,0] p=0,278
Rejection	MPo	4,5 [0,4 ; 8,7]	4,9 [1,0 ; 8,9]	3,6 [1,4 ; 5,7]
	MPiv	5,7 [1,6 ; 9,7]	4,0 [0,1 ; 7,9]	1,6 [-0,5 ; 3,7]
	Diferencias		-0,9 [-6,5 ; 4,6] p=0,738	-2,0 [-5,0 ; 1,1] p=0,199

Los estadísticos utilizados son media [IC95%]. Las N para los grupos MPo y MPiv fueron 22 y 23, respectivamente.

DISCUSIÓN

El brote es la expresión clínica que caracteriza a la EMRR y afecta no solo a la salud física sino también a la salud psicológica de los pacientes. El brote es una de las causas de discapacidad aguda y no siempre transitoria, y la discapacidad puede producirse ya desde el primer brote, pues la resolución no siempre es completa. La investigación farmacológica ha ido dirigida y sigue estando más centrada, en evitar la aparición del brote (prevención secundaria) que en estudiar su mejor abordaje terapéutico (tratamiento agudo). Como ya se ha explicado en párrafos anteriores, hay una gran variabilidad de prescripción entre especialistas y hasta que no haya evidencia de que un régimen es superior, cualquier opción de tratamiento es válida⁴.

La pauta de tratamiento más recomendada y generalizada es la de administrar 1g de MPiv/24h x 3-5 días sin o con pauta descendente de retirada oral^{8,9}.

Algunos investigadores, preocupados por la calidad de vida y la conveniencia de que una persona bajo tratamiento mantenga un estilo de vida normal, han estudiado en otras patologías diferentes a la EM, la preferencia del paciente en la vía de administración oral o intravenosa de los fármacos a estudio^{201,202}. Se ha comprobado que los pacientes tienden a preferir la administración oral frente a la intravenosa, ya que ofrece una sensación de control sobre el tratamiento, interfiere menos con la vida cotidiana, familiar y social, es más cómoda, y evita el necesario contacto con agujas que requiere la vía parenteral. No obstante, los estudios también han revelado que los pacientes no están dispuestos a sacrificar eficacia por tratamiento oral, por lo que es muy importante informar adecuadamente al paciente de los resultados que se esperan obtener con cada una de las vías de administración.

En el caso del tratamiento del brote de EM, lo que nosotros nos planteamos investigar no era la eficacia de un producto intravenoso en comparación a otro producto oral, sino si la MP, que es el producto habitual que por vía iv ha demostrado beneficio para disminuir los síntomas y duración del brote, es igual de efectiva cuando se administra por vía oral a dosis bioequivalentes, y si conserva los mismos niveles de seguridad y tolerancia, con el deseo de intentar proporcionar mayor calidad de vida al paciente con los mismos resultados. Por otra parte, la vía oral es menos cara que la intravenosa²⁰³, por lo que si los resultados no son inferiores, cambiar la vía de administración de este proceso terapéutico contribuiría de forma muy significativa a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Hay evidencias de que a dosis bioequivalentes la biodisponibilidad de la MPo es comparable a la de la MPiv¹³⁴, y de que es bien tolerada¹⁶³ y en otras patologías autoinmunes como el asma²⁰⁴ y la artritis reumatoide²⁰⁵ también ha sido estudiado si el tratamiento con MP por vía oral en megadosis es igualmente efectivo que por vía iv, con resultados positivos.

Los diversos estudios publicados para comparar la eficacia de los corticoides orales frente a los intravenosos para el tratamiento del brote de EM tienen, en su mayoría, limitaciones metodológicas, pero el análisis de los resultados que obtienen no muestra heterogeneidad estadísticamente significativa para el resultado primario, revelando todos ellos un patrón coherente que sugiere un beneficio de los síntomas del brote dentro de las primeras cinco semanas, tanto con el tratamiento con MPiv como con MPo. En la mayoría de los ensayos, la medida de resultado principal fue la puntuación de la EDSS, en algunos la RM y en muy pocos la combinación de ambas.

En nuestro ensayo clínico con diseño de no inferioridad e hipótesis de equivalencia, hemos comparado la eficacia clínica medida por la puntuación EDSS, y radiológica mediante RM cerebral, del tratamiento con megadosis bioequivalentes de MPo frente a MPiv para el brote de EM. Nuestro ensayo se diferencia de estudios previos en que se ha efectuado con el diseño metodológico más depurado. Es el único que es aleatorizado, doble cegado para médico tratante, radiólogo y paciente, que utiliza dosis bioequivalentes del mismo corticoide (MP), y parámetros clínicos y radiológicos de eficacia. Se han utilizado unos criterios de inclusión que incluyen la clasificación de la gravedad de brote y un periodo ventana de tratamiento inferior a 2 semanas. Además se ha hecho un registro formal de los efectos adversos para valorar posibles diferencias entre las 2 rutas de administración, y la tolerabilidad ha sido medida mediante cuestionarios específicos.

En línea con estudios anteriores, también en este ensayo ambos grupos de tratamiento (MPo y MPiv) mostraron una mejoría clínica significativa de la puntuación EDSS a lo largo del tiempo sin diferencia significativa a los 28 días y hasta los 3 meses que duró el seguimiento. Los beneficios clínicos no fueron significativamente mejores en ningún momento en ninguna de las dos modalidades de tratamiento y la tasa de respondedores y no respondedores fue la misma en los 2 grupos, por lo que no parece relacionarse la respuesta al tratamiento con MP con la vía de administración.

Los datos de RM tampoco han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre las 2 modalidades de tratamiento en cuanto al número y volumen de lesiones activas, el número de lesiones activas nuevas, y el porcentaje de lesiones activas en el estudio basal que se convierte en agujeros negros en el estudio final, entre los diferentes períodos. La variación a la mejoría del número de lesiones realizadas con contraste durante el estudio es especialmente interesante, dado que el realce con contraste refleja la alteración de la permeabilidad de la BHE que permite el paso de los linfocitos autoreactivos que provocan la inflamación, y es un parámetro más sensible y objetivo de la mejoría de la actividad de la enfermedad que la evaluación clínica. Dado que la mejoría en el realce con contraste ha sido la misma por las 2 vías de administración, creemos que este dato apoya científicamente el uso de la megadosis de MPo para el tratamiento del brote de EM en la práctica clínica.

En este ensayo se han registrado detalladamente la seguridad y los efectos adversos y aunque todos los pacientes, excepto uno, han tenido algún acontecimiento adverso, la MP ha demostrado ser eficaz y segura por ambas vías, en consistencia con estudios anteriores. La tendencia de los pacientes tratados con MPo a alcanzar unas cifras de glucemia más elevadas que los tratados con MPiv podría ser debida a que la vía iv consigue concentraciones más elevadas de forma más inmediata, con lo que la eliminación puede ser más inmediata también y no afectar metabólicamente igual que la vía oral que condiciona una absorción más lenta y una actividad sobre el equilibrio glucémico más sostenida, que podría condicionar esta elevación. La revisión de la literatura da datos dispares en este sentido y no hay datos de estudios que hayan comparado las concentraciones máximas de glucemia tras la administración de dosis idénticas de corticoides²⁰⁶.

La comparación de la calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento no ha mostrado diferencias. Se explica porque los pacientes, pertenecieran al grupo que pertenecieran, recibían tratamiento por las 2 vías al mismo tiempo, ya que ingerían cápsulas (de MP o placebo) y una infusión iv (de MP o placebo).

Este ensayo no está exento de algunas limitaciones. Por una parte, al igual que en los estudios previos, el número de pacientes incluidos es relativamente pequeño, y también al igual que la mayoría de los estudios previos, los seguimientos clínicos y radiológicos fueron relativamente cortos (28 días). Estas limitaciones no permiten establecer la posible reversibilidad de los efectos observados o el impacto a largo plazo, pero nuestro objetivo era muy concreto y no basado en los resultados a largo plazo, sino en mejorar a corto plazo

los síntomas del brote con la megadosis habitual de MP pero por vía oral, e intentar objetivarlo radiológicamente, por ser más conveniente para el paciente y más económico para el sistema sanitario.

Como se ha detallado previamente, existen ensayos que aportan pruebas convincentes de la efectividad del tratamiento con megadosis de MP por vía oral. Actualmente existe un estudio en marcha que reclutará 120 pacientes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00418145). Sus resultados serán de gran importancia para resolver la duda de si las conclusiones de equivalencia son prematuras.

En cuanto a la aplicabilidad de nuestros resultados hay que decir que en España, el Urbasón es el producto farmacéutico cuya formulación contiene más MP para administrar por vía oral (pastillas con 40mg). Para conseguir administrar 1250mg, los pacientes deberían ingerir 31 o 32 pastillas/día, cantidad a todas luces excesiva. Para la práctica clínica diaria hay varias maneras de resolver el problema:

1. Los viales de MP que se preparan para la administración iv pueden beberse. Se disuelven en una cantidad variable de zumo, normalmente 1 litro, que se va bebiendo a lo largo de 1 hora. Esto es algo que venimos haciendo, fuera de indicación de ficha técnica, en algunas unidades de EM²⁰⁷, y la eficacia experimentada por los pacientes demuestra su utilidad clínica. En este sentido, sería muy interesante confirmar mediante estudios de farmacocinética, la biodisponibilidad y la bioequivalencia de los preparados de MP existentes para administración iv (Solumoderin y Urbasón) cuando se administran por vía oral.
2. La prednisona se comercializa en España en pastillas de 50mg. La prednisona administrada por vía oral se convierte inmediatamente en el hígado en su metabolito activo prednisolona²⁰⁸ cuya actividad biológica es igual a la de la MP, pues la actividad biológica de la MP y la prednisolona no se ve afectada por la presencia del grupo metilo. La MPiv es un 20% más biodisponible que la prednisolona oral, por tanto 1250mg de prednisolona serían el equivalente a 1g de MP. Para conseguir 1250mg de prednisolona el paciente debería de ingerir 25 pastillas de prednisona. Tomar 25 pastillas de forma consecutiva parece un reto más asumible dado que sólo se haría durante 3 días. Otra posibilidad sería fragmentar la toma en 2 o 3 dosis al día, para disminuir el número de pastillas a tomar en cada administración. Algunos de los ensayos clínicos referidos han fragmentado la dosis y también es una práctica habitual en la vida real con algunos corticoides y especialidades.

3. Fabricar las pastillas de MP en los Servicios de Farmacia hospitalarios. Fabricarlas para cada paciente en el momento del brote no es ágil, pero pueden dejarse preparadas y almacenadas en la farmacia para cuando se necesiten. En la vida real, la elaboración de un medicamento se rige por una legislación (RD 75/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales) opuesta a la de la fabricación de medicamento para ensayo clínico que nos afectó (SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos investigación de uso humano). Bajo ensayo clínico el urbasón, que es una especialidad, no se puede pulverizar, porque no está permitido manipular el formato de un medicamento comercializado, lo que se puede hacer es introducirlo, entero o partido dado que es ranurado, dentro de una cápsula nº00 que son las que tienen un tamaño digerible. Estas cápsulas no admiten más de 2 comprimidos y medio de urbasón 40mg, de ahí que las cápsulas del ensayo contuvieran como máximo 100mg. En la vida real en cambio, siempre que sea posible, se deben elaborar las fórmulas a partir de materia prima y no de especialidades. En la vida real se puede conseguir la material prima de MP, o bien el urbasón se puede pulverizar, lo que permite reducir muy significativamente el número de pastillas a ingerir.

Este ensayo afianza la evidencia existente acerca de la eficacia de la MP por vía oral y contribuye a cambiar el paradigma actual de la ruta de administración de la MP para el tratamiento del brote de EM. Queda por buscar evidencias sobre: qué brotes tratar, cual es la mejor dosis (dosis máxima y mínima), el mejor tiempo de ventana terapéutica, la duración óptima del tratamiento, y el balance riesgo/beneficio.

Además hay otros aspectos clave del tratamiento del brote que se deberían definir como los mecanismos que condicionan la variabilidad en la respuesta entre individuos y los que condicionan la variabilidad en la respuesta individual. Hay que tener en cuenta que los estudios evalúan los efectos de los corticoides sobre brotes individuales, pero no hay estudios a largo plazo sobre el efecto de los corticoides usados sobre múltiples brotes en un individuo a lo largo de los años. También debería definirse cómo influye el tratamiento en la velocidad de recuperación y en la recuperación final del brote, o en la actividad futura de la enfermedad, y cómo tratar los brotes en situaciones especiales como el embarazo, o en la población pediátrica.

El desarrollo de técnicas de imagen y el estudio mediante ellas del brote, nos permitirá conocer mejor sus mecanismos y el efecto del tratamiento.

Sería también deseable la realización de ensayos como el nuestro en otras patologías autoinmunes en los que la eficacia de los pulsos de MP está demostrada, para aumentar la evidencia de la igualdad de eficacia de la MP por vía oral vs la iv cuando se utilizan dosis bioequivalentes.

Todos estos aspectos son aspectos a estudiar mediante nuevos ensayos clínicos. Nosotros seguimos investigando sobre el mejor tratamiento del brote de EM y admitiendo que la administración de la MP por vía oral es la adecuada, hemos diseñado un nuevo "Ensayo Clínico multicéntrico, con asignación aleatoria y doble cegado, para comparar la eficacia clínica y radiológica de 2 dosis de MP administradas por vía oral en pacientes en brote de esclerosis múltiple", para intentar definir la mejor dosis de MP por vía oral. El Ministerio de Sanidad y consumo nos ha otorgado con fecha 30 de enero de 2012, (Orden SPI/2885/2011), una ayuda de 99.800€ para la realización de este ensayo clínico (EC11-346).

CONCLUSIONES

1. Con este ensayo se proporciona evidencia de que un curso corto (3 días) de megadosis de metilprednisolona oral, produce mejoría clínica del brote de EM, medida mediante la puntuación de la EDSS, no inferior a la observada con la metilprednisolona intravenosa, cuando se utilizan dosis bioequivalentes.
2. Con este ensayo se proporciona evidencia de que un curso corto (3 días) de megadosis de metilprednisolona oral, produce mejoría en los hallazgos de RM del brote de EM, único biomarcador disponible actualmente para la EM, no inferior a la observada con la metilprednisolona intravenosa, cuando se utilizan dosis bioequivalentes.
3. Este ensayo proporciona evidencia sobre la igualdad en la frecuencia de reacciones adversas y tolerabilidad, de megadosis de metilprednisolona oral en relación a metilprednisolona intravenosa, en el tratamiento del brote de EM.
4. Dado que en este estudio los pacientes recibieron tratamiento activo y placebo simultáneamente a través de 2 rutas de administración (oral e intravenosa), la comparación de los resultados sobre calidad de vida no ha mostrado diferencias.
5. Los resultados de este ensayo apoyan el uso de la metilprednisolona oral, en lugar de la metilprednisolona intravenosa, para el tratamiento del brote de EM debido a la conveniencia para el paciente y menor coste, y a que la administración oral supone un ahorro para el sistema sanitario y laboral.

ANEXOS

ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)

0	Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales [SF]; se acepta función cerebral de grado 1).
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
2	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2,5	Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).
3,0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3/4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.
3,5	Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).
4,0	Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que exceden los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
4,5	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte el día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
5,0	Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual. Equivalente a un grado 5 en un sólo SF y 0 ó 1 en el resto, o una combinación que supere las especificaciones del punto 4.0.
5,5	Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un sólo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).

6,0	Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
6,5	Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
7,0	Incapacidad de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en la silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ en los SF y, muy raramente, a un grado de 5 de la función piramidal únicamente).
7,5	Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en la silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF).
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
8,5	Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
9,0	Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas).
9,5	Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas).
10	Muerte por EM.

RESONANCIA MAGNÉTICA (ESPECIFICACIONES)

1. Control de calidad

El control de calidad de los estudios de RM se efectuará de forma individualizada en cada centro, y se exigirá la práctica de un "dummy-run" o test de prueba.

El "dummy-run" se efectuará sobre un paciente con esclerosis múltiple clínicamente definida en el que existan lesiones en la RM. Se efectuará el protocolo de examen de RM completo, con excepción de la secuencia potenciada en T1 tras la administración de contraste.

Las 3 RM hechas a cada paciente se enviarán al centro de referencia en formato radiográfico y digital finalizado el ensayo.

2. Identificación del paciente en la RM

Debe constar el código del paciente, fecha de nacimiento, peso y tiempo en que se hace el estudio (basal, 7 días, 28 (\pm 3) días).

3. Técnica de estudio

- a) Localizador coronal con 3 cortes.
- b) Localizador sagital: se obtendrá una secuencia de 1 solo corte en el plano sagital medio.
- c) Localizador transversal: a partir del localizador sagital medio se obtendrá una secuencia de corte único orientada tangencialmente a la línea bicomisural (margen inferior de la rodilla y esplenio del cuerno caloso).

Los localizadores son las imágenes que se utilizarán de referencia para el correcto reposicionamiento de los pacientes en los futuros controles. Los localizadores corresponden a secuencias potenciadas en T1 con calidad suficiente para poder identificar fácilmente las marcas anatómicas que se precisen. La técnica puede adaptarse a las habituales que efectúe cada centro, con un tiempo de adquisición razonable que no alargue excesivamente la exploración. Una técnica orientativa para estas secuencias sería: Secuencia potenciada en T1 (spin-echo o fast/turbo spin-echo)

- TR: 200-500
- TE: 10-20
- FOV: 250
- 3mm de grosor de corte
- Número de cortes: 1-3
- Matriz: 128 x 256
- 1 adquisición

La imagen obtenida en el localizador transversal se utilizará de referencia para ulteriores reposicionamientos. Deben grabarse y fotografiarse las imágenes de los localizadores así como las líneas de referencias colocadas sobre ellas.

d) Secuencia transversal potenciada en DP y T2 (fast/turbo spin-echo, opcionalmente spin-echo convencional). El objetivo es utilizar cortes de 3mm. de grosor contiguos que cubren todo el parénquima cerebral con pixels cuadrados. Las líneas de posición de esta secuencia sobre el localizador sagital se precisan para asegurarnos que se cubre todo el parénquima cerebral desde el agujero magno hasta el vértex. Estas líneas deben copiarse y fotografiarse.

- 44 cortes
- 3mm. grosor (distancia entre cortes 0mm.)
- Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural
- FOV: 250mm
- Matriz: 256x256. Si se utiliza un REC FOV de % la matriz se debe ajustar a 192 x 256
- Codificación de fases: izquierda>derecha
- Número de excitaciones: 2
- Banda de saturación inferior
- TR= 2800
- TE= 15-20; 80-90
- Eco tren: 4-6

e) Secuencia transversal potenciada en Ti (spin-echo). El objetivo es utilizar cortes de 3mm. de grosor contiguos que cubren todo el parénquima cerebral con pixels cuadrados.

- 44 cortes
- 3mm. grosor (distancia entre cortes 0mm.)
- Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural
- FOV: 250mm
- Matriz: 256x256. Si se utiliza un REC FOV de $\frac{3}{4}$ la matriz se debe ajustar a 192 x 256
- Codificación de fases: izquierda>derecha
- Número de excitaciones: 2
- Banda de saturación inferior (sí lo permite el TR)
- TR= 600-650
- TE 10-15

f) Secuencia transversal potenciada en Ti (spin-echo) tras la administración de contraste. El objetivo es utilizar cortes de 3mm. de grosor contiguos que cubren todo el parénquima cerebral con pixels cuadrados. Inyectar el contraste SIN sacar el paciente de la posición de estudio.

- 44 cortes
- 3mm. grosor (distancia entre cortes 0mm.)
- Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural
- FOV: 250mm
- Matriz: 256x256. Si se utiliza un REO FOV de % la matriz se debe ajustar a 192 x 256
- Codificación de fases: izquierda>derecha
- Número de excitaciones: 2
- Banda de saturación inferior (si lo permite el TR)
- TR= 600-650
- TE= 10-15
- Dosis de contraste: 0,1mmol/Kg de peso (0,2ml/Kg de solución 0,5 M).
- Tipo de contraste: contraste de alta relajatividad (Gadobenato de dimeglumina, Multihance® (Rovi).
- Tiempo de espera tras la inyección de contraste: 5-20 minutos

4. Consistencia del estudio

Todas las exploraciones de RM (basal, 7 días y 28 días ± 3) deben realizarse utilizando las mismas secuencias y con el mismo reposicionamiento.

En este sentido es necesario que las secuencias del estudio estén grabadas en el directorio de protocolos de los equipos de RM bajo el nombre de ESTUDIO CORTEM.

5. Colocación del paciente

Los pacientes deben ser colocados en el imán de la forma más confortable posible, procurando fijar de forma firme la cabeza con ayuda de almohadillas. Se informará al paciente del procedimiento del estudio y su duración aproximada. Es recomendable no comunicarse oralmente con el paciente durante la exploración ya que ello favorece los movimientos de la cabeza.

Los pacientes deben alinearse de la forma más simétrica posible con la ayuda del láser de colocación. El isocentro de la bobina debe situarse próximo a la unión naso-frontal.

A todos los pacientes participantes en el estudio se les va a administrar contraste. Por tanto se han de tomar una serie de medidas:

- a) Asegurarse que el paciente consiente a la administración de contraste y de que no existen contraindicaciones al uso de contraste paramagnético
- b) Colocar una vía intravenosa (vía antecubital) antes de colocar al paciente dentro del imán con una tubuladura suficientemente larga (correctamente purgada con suero) que permita inyectar el contraste sin necesidad de extraer al paciente del tubo. No se debe extraer el paciente del imán una vez iniciado el estudio para administrar el contraste. Esta vía antecubital debe mantenerse con un suero.
- c) Inyectar suero tras la administración de contraste para purgar la vía.
- d) En caso de tener que repetir las secuencias T1 tras contraste existe un margen de 20 minutos para hacerlo. En caso de que no se cumpla este tiempo deberá repetirse la exploración.

- e) Se debe anotar en los CRF el tiempo exacto transcurrido desde la inyección de contraste y el inicio de la adquisición de la secuencia.

6. Fotografiado de las imágenes

El fotografiado de la exploración debe seguir unas normas estandarizadas.

- a) En una placa en formato de 6 se colocarán los localizadores T1 en los planos sagital, coronal y transversal. Además el localizador sagital se fotografiará con la línea de corte bicomisural y con los 44 cortes realizados que mostrarán el área anatómica que cubren.
- b) En 2 placas con formato de 20 se fotografiarán de forma independiente las secuencias DP, T2, T1 y T1 Gd. Con este formato sobran 4 fotos que se fotografiarán juntas en una placa de 20 (cada una de las secuencias en una fila).
- c) No magnificar las imágenes.
- d) Las ventanas deben realizarse de forma cuidadosa, especialmente las de la secuencia T1 con contraste, ya que sobre ellas se van a identificar y marcar las lesiones activas. La ventana debe mantenerse lo más parecida posible a lo largo del estudio.
- e) Deben obtenerse dos copias de cada una de las 3 RM hechas al paciente , Una copia será para la historia clínica. La otra copia de cada una de las 3 RM hechas al paciente será para enviar al IDI del Hospital Vall d'Hebron al finalizar el estudio de todos los pacientes Las copias a enviar al IDI del H Vall d'Hebron son de seguridad y es esencial mantenerlas en la Unidad de RM del centro participante para tener fácil acceso a ellas, sobre todo de cara a futuros reposicionamientos. Debe acondicionarse un espacio para archivar conjuntamente todas las exploraciones correspondientes a este estudio.

7. Archivo digital de las imágenes

La totalidad de las imágenes útiles obtenidas deben archivarse en soporte digital en dos copias. Una debe enviarse al centro de referencia y la otra debe guardarse como copia de seguridad. No es infrecuente que los archivos digitales no puedan ser leídos por errores de grabación, por lo que debe realizarse una comprobación después de cada sesión de grabado.

Las copias de seguridad internas deben archivarse en unidades (CD, Disco óptico) dedicadas exclusivamente a este estudio.

La transferencia de las imágenes en formato digital podrá ser efectuada mediante diferentes formatos preferiblemente en CD-Rom. Otros formatos (DAT 4mm, Disco óptico (MOD/WORM)) deberán ser valoradas de forma individual. En caso de utilizar discos ópticos, éstos se devolverán al centro correspondiente después de haber sido recuperados en el centro de referencia.

Previo al inicio del estudio se deberá comprobar que las imágenes enviadas en formato digital pueden ser leídas por el centro de referencia.

8. Análisis de las imágenes

El análisis de las imágenes se efectuará en el centro de referencia.

La cuantificación de cada una de las 3 exploraciones efectuadas en los pacientes se efectuará a través de los siguientes parámetros, que miden actividad lesional:

- Número total y aparente de lesiones T1-Gd
- Volumen lesional de lesiones T1-Gd
- Número de lesiones nuevas/aumentadas en DP/T2 (estudios de seguimiento)
- Porcentaje de lesiones con realce en el estudio basal que son hipointensas (agujeros negros en T1 en el estudio final)

9. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

El CRD de las exploraciones de RM consta de:

Una serie de cuestiones que se deben completar: si la RM se ha efectuado acorde con el protocolo (fecha), peso del paciente, dosis de contraste administrada, tiempo de intervalo entre la administración de contraste e inicio de la secuencia.

En el CRD habrá formularios diferenciados para cada una de las 3 exploraciones.

Además del CRD se debe rellenar previo al inicio del estudio un formulario que indique:

características del equipo de RM a utilizar (marca, modelo, intensidad de campo), formato de archivo digital a emplear para el estudio, nombres de los responsables de los estudios (radiólogo, técnico).

El responsable del IDI del Hospital Vall d'Hebrón será:

Dr. Àlex Rovira

10. Normas para el análisis de los estudios de RM:

Guías para la identificación de lesiones que realzan con contraste

- a) Una lesión que se realza con contraste se define como un área de incremento de señal evidente en secuencias T1 con relación a la misma área en una secuencia T1 de las mismas características obtenida antes de la administración de contraste, o en caso de no disponer de ella con relación al tejido adyacente normal (con señal normal en secuencias T2). Focos de hiperseñal de pequeño tamaño (1 pixel o con un diámetro inferior a 3mm) no deben ser considerados como lesiones con realce ya que la mayoría de ocasiones corresponden a estructuras vasculares.
- b) Las lesiones que se realzan con el contraste se asocian en prácticamente todos los casos con focos de hiperseñal en las secuencias T2. Esta condición es obligada cuando se consideran lesiones en la fosa posterior y altamente recomendable a nivel supratentorial. No es imprescindible esta condición en lesiones

supratentoriales de localización cortico-yuxtacortical, donde la sensibilidad de las secuencias T2 no es tan elevada. Sin embargo en esta última situación es importante no confundir una lesión con realce con una estructura vascular leptomenígea.

- c) En algunas lesiones que se muestran hipointensas en T1 puede identificarse una hiperseñal periférica que no se debe a realce sino a una falsa percepción visual (efecto "mach"). En estos casos es necesario comparar el grado de hiperseñal con una secuencia T1 sin contraste y en caso de ser similar, no debe considerarse realce. (El efecto "mach" corresponde a una percepción visual de hiperseñal periférica en los márgenes que delimitan zonas de cambios de señal abruptos, presumiblemente debida a conexiones neuronales inhibitorias de la retina).
- d) Los artefactos de flujo pueden dificultar la interpretación de lesiones con realce especialmente en la fosa posterior. Es por ello necesario que las lesiones con realce situadas en la fosa posterior se asocien a un área de hiperseñal en T2, y que las secuencias T1 tras contraste se obtengan con gradientes de compensación de flujo (minimizan los artefactos de flujo).
- e) La valoración de las lesiones que realzan con contraste puede hacerse a partir del análisis visual de su número total (teniendo en cuenta que una lesión identificada en cortes consecutivos sólo cuenta como una) o bien cuantificando el número de áreas en las que se ve realce (número aparente). Esta última forma de cuantificación se aproxima más al análisis volumétrico de las lesiones con realce.

Recomendaciones generales en la identificación de lesiones nuevas en T2.

Es recomendable adoptar una actitud general conservadora en la identificación de lesiones activas en T2 para reducir el índice de falsos positivos.

- a) Pequeños focos de hiperseñal (< 3mm.) no deben considerarse relevantes.
- b) Áreas en las que únicamente se identifica una tenue hiperseñal con relación al parénquima normal no deben ser tenidas en cuenta.
- c) La intensidad de señal de una lesión potencialmente activa debe ser mayor que la de la sustancia gris adyacente en la secuencia T2 obtenida con eco corto.

- d) En caso de que una lesión potencialmente activa sea isointensa con relación a la sustancia gris adyacente en la secuencia T2 con eco corto, puede aún considerarse como lesión si su señal es claramente hiperintensa en el eco largo o si se identifica en dos cortes consecutivos.
- e) El correcto reposicionamiento entre los estudios a comparar es un factor crítico a la hora de valorar lesiones activas en T2. En caso de reposicionamiento subóptimo se deben analizar con especial detalle los cortes adyacentes antes de asignar una lesión como activa, ya que desplazamientos rotacionales y paralelos pueden causar cambios aparentes en el tamaño y posición de las lesiones.
- f) En pacientes con volúmenes lesionales elevados se hace especialmente difícil detectar lesiones activas en T2 sobre todo si el reposicionamiento no es óptimo. En esta situación se debe adoptar una actitud especialmente conservadora.

Definición de lesiones activas en T2: “lesiones nuevas” y “lesiones aumentadas”.

- a) Lesiones “nuevas”: Una lesión “nueva” se define como un área de hiperseñal en T2 que aparece en una zona de tejido que era normal en un estudio realizado previamente en secuencias T2 con eco corto. En general, es recomendable que esta hiperseñal se confirme tanto en las secuencias T2 con eco corto como con eco largo. Esta condición es obligada en aquellas regiones anatómicas más susceptibles a artefactos de flujo, como son los polos de los lóbulos temporales y la fosa posterior. Una lesión también debe considerarse “nueva” si es contigua con una lesión preexistente pero conectada a ella por un área de baja señal relativa. En situaciones de reposicionamiento subóptimo, una lesión “nueva” sólo puede considerarse en un área con lesión preexistente si se confirma en al menos dos cortes consecutivos. En la fosa posterior cualquier lesión “nueva” debe identificarse tanto en las secuencias T2 obtenidas con eco largo como en las de eco corto. Estas últimas son las más afectadas por artefactos de flujo por lo que la detección de lesiones nuevas debe fundamentarse en las secuencias de eco largo.
- b) Lesiones “aumentadas”: Es en ocasiones extremadamente difícil determinar si una lesión ha aumentado de tamaño o simplemente ha modificado su tamaño o forma por efecto de un reposicionamiento subóptimo. Por este motivo nunca debe considerarse una lesión como “aumentada” si sólo ha modificado su forma. En lesiones de >5mm de diámetro deben considerarse “aumentadas” sólo si han incrementado

su diámetro en al menos un 100%, o cuando se detecta un aumento de su tamaño en al menos dos cortes consecutivos. En lesiones de <5mm ambos criterios deben cumplirse para clasificar una lesión como “aumentada”. Dada la dificultad en hacer cumplir estos criterios en lesiones potencialmente “aumentadas” en la fosa posterior, se recomienda no contemplar esta posibilidad en lesiones de esta localización.

Definición de lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros)

Son lesiones hipointensas en T1 con relación a la sustancia gris normal siempre asociadas con un área de hiperseñal en T2.

NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES DE APLICACIÓN CLÍNICA DE LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA

Clasificación de niveles de evidencia de la Academia Americana de Neurología (AAN) para cuestiones terapéuticas

Clase I: Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con valoración de desenlaces en forma cegada, en una población representativa. Se requiere lo siguiente: **a)** desenlace(s) primario(s) claramente definidos. **b)** criterios de inclusión / exclusión claramente definidos. **c)** adecuado registro de pérdida de pacientes y cruzamientos con números suficientemente bajos para disminuir potenciales sesgos. **d)** características basales relevantes declaradas y con equivalencia razonable entre los grupos de tratamiento o un ajuste estadístico apropiado para las diferencias.

Clase II: Estudio de cohorte prospectivo y controlado, en una población representativa con valoración de desenlaces en forma cegada que cumpla los criterios a-d de arriba, o un ensayo controlado aleatorizado en una población representativa pero sin alguno de los criterios a-d.

Clase III: Todos los estudios controlados (incluyendo controles con historia natural bien definida, o pacientes adecuados para autocontrol) en una población representativa, donde los desenlaces sean evaluados en forma independiente, o desenlaces con medición objetiva (desenlaces "duros").

Clase IV: Evidencia de estudios no controlados, serie de casos, reporte de casos u opiniones de expertos.

Clasificación de las recomendaciones de la AAN

A = Establecido como efectivo, ineficaz o perjudicial (o establecido como útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada (Este nivel de calificación A requiere al menos dos estudios de clase I).

B = Probablemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o probablemente útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (Este nivel de calificación B requiere al menos un estudio de clase I o dos estudios de clase II).

C = Posiblemente eficaz, ineficaz o perjudicial (o posiblemente útil/predictivo o no útil/predictivo) para la condición dada en la población especificada. (Este nivel de calificación C requiere al menos un estudio de clase II o dos clase III).

U = Los datos son insuficientes o contradictorios; dado el conocimiento actual, la utilidad del tratamiento (o prueba o factor predictivo) no está comprobada.

Referencias:

1. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008;71:1634-1638.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639-1643.
3. Gross RA, Johnston KC. Levels of evidence: taking *Neurology*® to the next level. *Neurology* 2009;72:8-10

CUESTIONARIO DE TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO

¿En el curso de las últimas 24 horas ha presentado usted molestias que pueda atribuir a los corticoides?

Molestias digestivas:

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en el estómago o la barriga

Si es que si precisar:

- Diarreas

Gusto metálico en la boca

Sofocaciones

Erupción cutánea

Si es que si precisar:

Edema (hinchazón)

Si es que si precisar la localización:

Dolores articulares

Si es que si precisar la localización:

Insomnio

Tristeza no habitual

Agresividad

Agitación

Sentimiento de euforia

Dolores de cabeza

Palpitaciones

Dolores en el pecho

Observaciones o comentarios:.....

.....

.....

FORMULARIOS DE FATIGA Y CALIDAD DE VIDA

MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)

Código del paciente: __|__|__

Fecha: __/__/__

	Nunca	Poco	A veces	A menudo	Casi siempre
1. He estado menos atento	0	1	2	3	4
2. He tenido dificultad para prestar atención largos periodos de tiempo	0	1	2	3	4
3. He sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
4. He estado aturdido o incordiando	0	1	2	3	4
5. He estado olvidadizo	0	1	2	3	4
6. He tenido que frenar mis actividades físicas.	0	1	2	3	4
7. He estado menos motivado para hacer actividades que requieran esfuerzo físico.	0	1	2	3	4
8. He estado menos motivado en participar en actividades sociales	0	1	2	3	4
9. He estado limitado para hacer cosas fuera de casa	0	1	2	3	4
10. Tengo problemas para mantener mi actividad física durante largos periodos de tiempo	0	1	2	3	4
11. Tengo dificultad para tomar decisiones	0	1	2	3	4
12. He estado menos motivado para hacer cosas que requieran pensar	0	1	2	3	4
13. Mis músculos están débiles	0	1	2	3	4
14. He sentido disconfort físico	0	1	2	3	4
15. He tenido problemas para finalizar tareas que requieren pensar	0	1	2	3	4
16. He tenido dificultad para organizar mis pensamientos cuando trabajo	0	1	2	3	4
17. He sido incapaz de completar tareas que requieren esfuerzo físico	0	1	2	3	4
18. Mi pensamiento está enlentecido	0	1	2	3	4
19. He tenido problemas para concentrarme	0	1	2	3	4
20. He limitado mis actividades físicas	0	1	2	3	4
21. He necesitado descansar más a menudo o más tiempo	0	1	2	3	4

MSQoL

Para cada pregunta, marque la respuesta que se acerque más a su situación

		Nunca De ninguna manera	Rara vez Un poco	A veces Algo	A menudo Mucho	Siempre Mucho	No aplicable
1	¿Ha tenido dificultades para caminar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	¿Ha tenido dificultades en las actividades fuera de casa tales como ir de compras o ir a ver una película?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	¿Ha tenido dificultades para desplazarse en su casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	¿Ha padecido problemas del equilibrio o de la marcha?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	¿Ha tenido dificultades con las actividades dentro de casa, tales como hacer manualidades, atender las plantas o el jardín?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	¿Ha tenido dificultades con las actividades laborales: por ejemplo, integración interrupción o limitación ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	¿Se ha sentido cansado con rapidez?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	¿Se ha sentido falto de energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	¿Se ha sentido ansioso/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	¿Se ha sentido deprimido/a o melancólico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	¿Se ha sentido con ganas de llorar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	¿Se ha sentido nervioso/a o irritado/a por ciertas cosas o situaciones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	¿Ha tenido problemas de pérdida de memoria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	¿Ha tenido dificultades de concentración: por ej, Al leer, ver una película, siguiendo una discusión...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	¿Ha tenido molestias en la vista: empeoramiento de visión o molestias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	¿Ha tenido sensaciones desagradables: calor, frío...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	¿Se ha sentido comprendido/a por sus amigos/as?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	¿Se ha sentido apoyado/a por sus amigos/as?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	¿Ha hablado con sus amigos/as?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	¿Ha hablado con su esposo/a, compañero/a o su familia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	¿Se ha sentido apoyado/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22	¿Se ha sentido comprendido/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?	<input type="checkbox"/>					
23	¿Está usted satisfecho/a con la información acerca de su enfermedad o con el tratamiento dado por el equipo medico (doctores, enfermeras, psicólogos...)?	<input type="checkbox"/>					
24	¿Se ha sentido comprendido/a por el personal sanitario (doctores, enfermeras, psicólogos...)?	<input type="checkbox"/>					
25	¿Se ha sentido satisfecho con los tratamientos que recibe?	<input type="checkbox"/>					
26	¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sentimental?	<input type="checkbox"/>					
27	¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sexual?	<input type="checkbox"/>					
28	¿Ha sentido que su situación es injusta?	<input type="checkbox"/>					
29	¿Se ha sentido amargado/a?	<input type="checkbox"/>					
30	¿Se ha sentido molesto/a por las miradas de otras personas?	<input type="checkbox"/>					
31	¿Se ha sentido avergonzado en público?	<input type="checkbox"/>					

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray TJ. Multiple sclerosis: the history of a disease. New York: Demos; 2005.
2. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. 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 Sci* 1965;122(1):552-568.
3. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Sep;65(3):362-365.
4. Morrow SA, Metz LM, Kremenchutzky M. High dose oral steroids commonly used to treat relapses in Canadian MS clinics. *Can J Neurol Sci* 2009 Mar;36(2):213-215.
5. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Nov;56(11):1219-1220.
6. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009 Dec 1;73(22):1842-1848.
7. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3)(3):CD006921.
8. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, Ebers G, McFarland H, Johnson K, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994 Jan;44(1):1-4.
9. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006 Mar 4;332(7540):525-527.
10. Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 1996 Jul;6(3):243-257.
11. Fernandez O, Fernández V, Guerrero M. Esclerosis Múltiple. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U; 2005.
12. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 Apr;46(4):907-911.
13. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006 Mar;129(Pt 3):606-616.
14. Thompson AJ, Miller D, Youl B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992 Jan;42(1):60-63.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul;50(1):121-127.
16. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999 Oct 29;354(1390):1649-1673.

17. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009 May 12;72(19):1630-1633.
18. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985 Jun 8;1(8441):1313-1315.
19. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007 May 15;256 Suppl 1:S5-13.
20. Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T, Andersson M, Vahlne A. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol* 1993 Jul;240(7):417-422.
21. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36 Suppl:S25-8.
22. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, Irving W, Blumhardt LD. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Jun;64(6):736-741.
23. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002 May;125(Pt 5):952-960.
24. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):285-291.
25. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993 Jul;14(7):353-356.
26. Saraste M, Ryyanen J, Alanen A, Multanen J, Farkkila M, Kaaja R, et al. Cerebrospinal fluid findings in multiple sclerosis patients before, during and after pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Oct;77(10):1195-1196.
27. Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998 Oct 1;161(7):3365-3374.
28. Riskind PN, Massacesi L, Doolittle TH, Hauser SL. The role of prolactin in autoimmune demyelination: suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann Neurol* 1991 May;29(5):542-547.
29. Buljevac D, Hop WC, Reedeker W, Janssens AC, van der Meche FG, van Doorn PA, et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. *BMJ* 2003 Sep 20;327(7416):646.
30. Persoons JH, Schornagel K, Breve J, Berkenbosch F, Kraal G. Acute stress affects cytokines and nitric oxide production by alveolar macrophages differently. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):619-624.
31. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), anti-TNF-alpha and demyelination revisited: an ongoing story. *J Neuroimmunol* 2011 May;234(1-2):1-6.

32. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001 Dec;44(12):2862-2869.
33. Foroozan R, Buono LM, Sergott RC, Savino PJ. Retrobulbar optic neuritis associated with infliximab. *Arch Ophthalmol* 2002 Jul;120(7):985-987.
34. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001 Nov 27;57(10):1885-1888.
35. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, Maillefert JF, Moreau T. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine* 2009 Feb;45(2):55-57.
36. Titelbaum DS, Degenhardt A, Kinkel RP. Anti-tumor necrosis factor alpha-associated multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Jun-Jul;26(6):1548-1550.
37. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004 Jun 8;62(11):2038-2043.
38. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol* 2012 Feb;69(2):262-264.
39. Goodkin DE, Rooney WD, Sloan R, Bacchetti P, Gee L, Vermathen M, et al. A serial study of new MS lesions and the white matter from which they arise. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1689-1697.
40. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003 Dec 9;61(11):1528-1532.
41. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989 Feb;112 (Pt 1)(Pt 1):133-146.
42. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun;15(3):257-266.
43. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003 Apr;126(Pt 4):770-782.
44. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y, UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009 Nov 17;73(20):1616-1623.
45. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 Nov 16;343(20):1430-1438.
46. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012 Jul 18;308(3):247-256.
47. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998 Sep 18;160(1):16-25.

48. Waxman SG. Conduction in myelinated, unmyelinated, and demyelinated fibers. *Arch Neurol* 1977 Oct;34(10):585-589.
49. Waxman SG. Sodium channel blockade by antibodies: a new mechanism of neurological disease? *Ann Neurol* 1995 Apr;37(4):421-423.
50. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Bella R, Foresti R, Bates TE, et al. Nitric oxide synthase is present in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis and is associated with increases in cerebrospinal fluid protein nitrotyrosine and S-nitrosothiols and with changes in glutathione levels. *J Neurosci Res* 2002 Nov 15;70(4):580-587.
51. Moreau T, Coles A, Wing M, Isaacs J, Hale G, Waldmann H, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996 Feb;119 (Pt 1)(Pt 1):225-237.
52. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001 May;58(5):445-452.
53. Schmieid M, Breitschopf H, Gold R, Zischler H, Rothe G, Wekerle H, et al. Apoptosis of T lymphocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis. Evidence for programmed cell death as a mechanism to control inflammation in the brain. *Am J Pathol* 1993 Aug;143(2):446-452.
54. Ziemssen T, Ziemssen F. The role of the humoral immune system in multiple sclerosis (MS) and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Autoimmun Rev* 2005 Sep;4(7):460-467.
55. Antel J. Oligodendrocyte/myelin injury and repair as a function of the central nervous system environment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Mar;108(3):245-249.
56. Waxman SG. Sodium channel blockers and axonal protection in neuroinflammatory disease. *Brain* 2005 Jan;128(Pt 1):5-6.
57. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging* 2006 Apr;16(2):104-114.
58. Martinez-Caceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barbera N, Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol* 2002 Jan;127(1):165-171.
59. 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 Jan 29;338(5):278-285.
60. Wosik K, Antel J, Kuhlmann T, Bruck W, Massie B, Nalbantoglu J. Oligodendrocyte injury in multiple sclerosis: a role for p53. *J Neurochem* 2003 May;85(3):635-644.
61. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002 Apr 6;359(9313):1221-1231.
62. Rovira A, Tintore M, Alvarez-Cermeno JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurologia* 2010 May;25(4):248-265.

63. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov;120 (Pt 11)(Pt 11):2059-2069.
64. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Apr;21(4):702-706.
65. Molyneux PD, Miller DH, Filippi M, Yousry TA, Radu EW, Ader HJ, et al. Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and interobserver reproducibility. *Neuroradiology* 1999 Dec;41(12):882-888.
66. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993 Oct;116 (Pt 5)(Pt 5):1077-1094.
67. Smith ME, Stone LA, Albert PS, Frank JA, Martin R, Armstrong M, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993 May;33(5):480-489.
68. Nesbit GM, Forbes GS, Scheithauer BW, Okazaki H, Rodriguez M. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 1991 Aug;180(2):467-474.
69. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000 Apr 11;54(7):1427-1433.
70. Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HF. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. *Ann Neurol* 1991 May;29(5):548-555.
71. Willoughby EW, Grochowski E, Li DK, Oger J, Kastrukoff LF, Paty DW. Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Ann Neurol* 1989 Jan;25(1):43-49.
72. Stone LA, Frank JA, Albert PS, Bash C, Smith ME, Maloni H, et al. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995 May;37(5):611-619.
73. Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C, Sylvia Lawry Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 2005 Dec 13;65(11):1769-1773.
74. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 Nov;33(11):1444-1452.
75. Kandler RH, Jarratt JA, Davies-Jones GA, Gumpert EJ, Venables GS, Sagar HJ, et al. The role of magnetic stimulation as a quantifier of motor disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991 Nov;106(1):31-34.
76. Salle JY, Hugon J, Tabaraud F, Boulesteix JM, Vallat JM, Dumas M, et al. Improvement in motor evoked potentials and clinical course post-steroid therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1992 Apr;108(2):184-188.

77. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schriefer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987 Dec;22(6):744-752.
78. Pascual AM, Bosca I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol* 2008 Mar;15(3):284-288.
79. Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983 May;13(5):573-577.
80. Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *J Neurol Sci* 2007 May 15;256 Suppl 1:S29-33.
81. Devins GM, Edworthy SM, Seland TP, Klein GM, Paul LC, Mandin H. Differences in illness intrusiveness across rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1993 Jun;181(6):377-381.
82. Hoogstraten MC, Cats A, Minderhoud JM. Bed rest and ACTH in the treatment of exacerbations in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1987 Nov;76(5):346-350.
83. Rinne UK, Sonninen V, Tuovinen T. Corticotrophin treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1968;44(2):207-218.
84. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo--final report. *Neurology* 1970 May;20(5):1-59.
85. Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. "Bolus" methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1983 Jun;4(2):169-172.
86. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 Feb;48(2):157-159.
87. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989 Jul;39(7):969-971.
88. Dowling PC, Bosch VV, Cook SD. Possible beneficial effect of high-dose intravenous steroid therapy in acute demyelinating disease and transverse myelitis. *Neurology* 1980 Jul;30(7 Pt 2):33-36.
89. Trotter JL, Garvey WF. Prolonged effects of large-dose methylprednisolone infusion in multiple sclerosis. *Neurology* 1980 Jul;30(7 Pt 1):702-708.
90. Webster JL, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002;20:125-163.
91. Rivest S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 2001 Nov;26(8):761-788.
92. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997;59:365-393.

93. Orchinik M, Murray TF, Moore FL. A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* 1991 Jun 28;252(5014):1848-1851.
94. Gold R, Buttgerit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol* 2001 Jul 2;117(1-2):1-8.
95. McCombe PA, Nickson I, Tabi Z, Pender MP. Corticosteroid treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat results in loss of V beta 8.2+ and myelin basic protein-reactive cells from the spinal cord, with increased total T-cell apoptosis but reduced apoptosis of V beta 8.2+ cells. *J Neuroimmunol* 1996 Nov;70(2):93-101.
96. Schmidt J, Gold R, Schonrock L, Zettl UK, Hartung HP, Toyka KV. T-cell apoptosis in situ in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy. *Brain* 2000 Jul;123 (Pt 7)(Pt 7):1431-1441.
97. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 Jan;24(1):49-57.
98. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Jun 5;98(12):6865-6870.
99. Torrego A, Pujols L, Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Picado C. Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in in vitro cytokine-induced glucocorticoid insensitivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Aug 15;170(4):420-425.
100. Engelhardt B. Molecular mechanisms involved in T cell migration across the blood-brain barrier. *J Neural Transm* 2006 Apr;113(4):477-485.
101. Elovaara I, Lalla M, Spare E, Lehtimäki T, Dastidar P. Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1703-1708.
102. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N, Jr, Reiners M, Ford CC. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. *Neurology* 1996 Jun;46(6):1626-1632.
103. Gelati M, Corsini E, De Rossi M, Masini L, Bernardi G, Massa G, et al. Methylprednisolone acts on peripheral blood mononuclear cells and endothelium in inhibiting migration phenomena in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002 May;59(5):774-780.
104. Fauci AS, Dale DC. The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J Clin Invest* 1974 Jan;53(1):240-246.
105. Fauci AS. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. II. Differential effects of in vivo hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on in vitro expression of lymphocyte function. *Clin Exp Immunol* 1976 Apr;24(1):54-62.
106. Gayo A, Mozo L, Suarez A, Tunon A, Lahoz C, Gutierrez C. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol* 1998 May 15;85(2):122-130.
107. Ramirez F, Mason D. Induction of resistance to active experimental allergic encephalomyelitis by myelin basic protein-specific Th2 cell lines generated in the presence of glucocorticoids and IL-4. *Eur J Immunol* 2000 Mar;30(3):747-758.

108. Sorensen TL, Trebst C, Kivisakk P, Klaege KL, Majmudar A, Ravid R, et al. Multiple sclerosis: a study of CXCL10 and CXCR3 co-localization in the inflamed central nervous system. *J Neuroimmunol* 2002 Jun;127(1-2):59-68.
109. Kiefer R, Kreutzberg GW. Effects of dexamethasone on microglial activation in vivo: selective downregulation of major histocompatibility complex class II expression in regenerating facial nucleus. *J Neuroimmunol* 1991 Nov;34(2-3):99-108.
110. Varga G, Ehrchen J, Tsianakas A, Tenbrock K, Rattenholl A, Seeliger S, et al. Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocyte subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol* 2008 Sep;84(3):644-650.
111. Zhu B, Bando Y, Xiao S, Yang K, Anderson AC, Kuchroo VK, et al. CD11b+Ly-6C(hi) suppressive monocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007 Oct 15;179(8):5228-5237.
112. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, Frederiksen JL. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000 May;7(3):281-289.
113. Schweingruber N, Reichardt SD, Luhder F, Reichardt HM. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2012 Jan;24(1):174-182.
114. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurol Clin* 2011 May;29(2):389-400.
115. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, 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 Jan 22;58(2):169-178.
116. Jonsson B, von Reis G, Sahlgren E. Treatment of sclerosis disseminata with ACTH. *Nord Med* 1950 Mar 3;43(9):380-381.
117. Glaser GH, Merrit HH. Effects of ACTH and cortisone in multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;56:130-133.
118. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986 Feb;36(2):238-243.
119. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 May;50(5):511-516.
120. Filipovic SR, Drulovic J, Stojisavljevic N, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997 Nov 25;152(2):147-153.
121. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998 Aug;51(2):529-534.
122. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999 Apr 22;52(7):1479-1484.

123. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4)(4):CD001331.
124. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000 Aug;6(4):267-273.
125. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000 Jun;247(6):435-442.
126. Renold AE, Jenkins D, Forsham PH, Thorn GW. The use of intravenous ACTH: a study in quantitative adrenocortical stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1952 Jul;12(7):763-797.
127. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin. *Lancet* 1961 Jan 21;1(7169):127-129.
128. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis. Point of view. *Arch Neurol* 1987 Aug;44(8):803-807.
129. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, et al. Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results. *Eur Neurol* 1989;29(1):10-14.
130. La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol* 1994;34(4):199-203.
131. De Keyser J, Zwanikken CM, Zorgdrager A, Oenema D, Boon M. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis at home with oral dexamethasone: a pilot study. *J Clin Neurosci* 1999 Sep;6(5):382-384.
132. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997 Mar 29;349(9056):902-906.
133. Sharrack B, Hughes RA, Morris RW, Soudain S, Wade-Jones O, Barnes D, et al. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000 Feb 1;173(1):73-77.
134. Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, Chan SC, Metz LM. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Sep 28;63(6):1079-1080.
135. Heun R, Sliwka U, Ruttinger H, Schimrigk K. Intrathecal versus systemic corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol* 1992 Jan;239(1):31-35.
136. Keegan M, Konig F, McClelland R, Bruck W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005 Aug 13-19;366(9485):579-582.
137. Bindoff L, Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparative dose study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Aug;51(8):1108-1109.

138. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilía G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998 Jun;50(6):1833-1836.
139. Fierro B, Salemi G, Brighina F, Buffa D, Conte S, La Bua V, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002 Mar;105(3):152-157.
140. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992 Feb 27;326(9):581-588.
141. Alejandro PM, Castanon Gonzalez JA, Miranda Ruiz R, Edgar Echeverria R, Adriana Montano M. Comparative treatment of acute optic neuritis with "boluses" of intravenous methylprednisolone or oral prednisone. *Gac Med Mex* 1994 Jul-Aug;130(4):227-230.
142. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1993 Dec 9;329(24):1764-1769.
143. Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995 Feb;113(2):136-137.
144. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Río J, Tintore M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004 Aug;10(4):413-416.
145. Whitaker JN, Layton BA, Herman PK, Kachelhofer RD, Burgard S, Bartolucci AA. Correlation of myelin basic protein-like material in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients with their response to glucocorticoid treatment. *Ann Neurol* 1993 Jan;33(1):10-17.
146. Sellebjerg F, Jensen CV, Larsson HB, Frederiksen JL. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging predicts response to methylprednisolone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003 Feb;9(1):102-107.
147. Petrovsky N, Harrison LC. Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance? *J Immunol* 1997 Jun 1;158(11):5163-5168.
148. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999 Sep;16(5):581-622.
149. Glass-Marmor L, Paperna T, Ben-Yosef Y, Miller A. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Aug;78(8):886-888.
150. DeRijk RH, Eskandari F, Sternberg EM. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production. *J Neuroimmunol* 2004 Jun;151(1-2):180-188.
151. van Winsen LM, Muris DF, Polman CH, Dijkstra CD, van den Berg TK, Uitdehaag BM. Sensitivity to glucocorticoids is decreased in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Feb;90(2):734-740.
152. Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994 Jul;36(5):382-387.

153. Burnham JA, Wright RR, Dreisbach J, Murray RS. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology* 1991 Sep;41(9):1349-1354.
154. Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P, Valk J. Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991 Aug;41(8):1219-1222.
155. Frequin ST, Barkhof F, Lamers KJ, Hommes OR. The effects of high-dose methylprednisolone on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid measurements in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1992 Oct;40(2-3):265-272.
156. Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, Lamers K, Scheltens P, van Geel WJ, et al. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 1992 Jan;42(1):63-67.
157. Chapman C, Tubridy N, Cook MJ, Mitchell PJ, MacGregor LR, Lovelock C, et al. Short-term effects of methylprednisolone on cerebral volume in multiple sclerosis relapses. *J Clin Neurosci* 2006 Jul;13(6):636-638.
158. Fox RJ, Fisher E, Tkach J, Lee JC, Cohen JA, Rudick RA. Brain atrophy and magnetization transfer ratio following methylprednisolone in multiple sclerosis: short-term changes and long-term implications. *Mult Scler* 2005 Apr;11(2):140-145.
159. Ontjes D. Adrenocorticosteroids, corticotropin releasing hormone and anti-adrenal drugs. In: Munson PL, Minelle RA, Breese GR editors, editor. *Principles of pharmacology* New York: Chapman and Hall; 1995. p. 749-789.
160. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008 Oct;75(10):1057-1066.
161. Costa J. Corticotrophins and corticosteroids. In: Dukes M, Aronson J, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 1364-1395.
162. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994 Dec;236(6):619-632.
163. Metz LM, Sabuda D, Hilsden RJ, Enns R, Meddings JB. Gastric tolerance of high-dose pulse oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 1999 Dec 10;53(9):2093-2096.
164. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, Vestergaard P, Leufkens HG, van Staa TP, et al. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler* 2012 May;18(5):622-627.
165. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Toncic M, Bosco A, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005 Jul;12(7):550-556.
166. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999 Dec;46(6):878-886.
167. Schilling S, Linker RA, Konig FB, Koziolok M, Bahr M, Muller GA, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006 Apr;77(4):430-438.

168. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989 Sep;39(9):1143-1149.
169. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011 Jan 18;76(3):294-300.
170. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apher* 1994;9(1):1-5.
171. Soukop W, Tschabitscher H. Gamma globulin therapy in multiple sclerosis. Theoretical considerations and initial clinical experiences with 7S immunoglobulins in MS therapy. *Wien Med Wochenschr* 1986 Sep 30;136(18):477-480.
172. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004 Dec 14;63(11):2028-2033.
173. Lublin FD. A phase II trial of anti-CD11/CD18 monoclonal antibody in acute exacerbations of multiple sclerosis. p. A290-1. American Academy of Neurology 51st annual meeting. Toronto, Ontario, Canada. April 17-24, 1999. Abstracts. *Neurology* 1999 Apr 12;52(6 Suppl):A1-654.
174. Tselis A, Perumal J, Caon C, Hreha S, Ching W, Din M, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* 2008 Nov;15(11):1163-1167.
175. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Morup A, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005 Mar 8;64(5):804-810.
176. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001 Jun 12;56(11):1514-1522.
177. Rigas M, Tandan R, Sterling RJ. Safety of liquid intravenous immunoglobulin for neuroimmunologic disorders in the home setting: a retrospective analysis of 1085 infusions. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008 Dec;10(2):52-55.
178. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Sep;74(9):1225-1230.
179. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Jul 15;115(1):3-9.
180. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004 Oct;10(5):596-597.
181. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S54-65.

182. Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997 Jul;17(1):83-87.
183. Finsterer J, Grass R, Stollberger C, Mamoli B. Immunoglobulins in acute, parainfectious, disseminated encephalo-myelitis. *Clin Neuropharmacol* 1998 Jul-Aug;21(4):258-261.
184. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999 Aug;21(2):583-586.
185. Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 1999 Jun;21(4):279-282.
186. Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999 May 1;165(1):56-61.
187. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000 Mar 28;54(6):1370-1372.
188. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002 Aug;110(2 Pt 1):e21.
189. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005 Dec;12(12):939-946.
190. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004 Jan;11(1):43-47.
191. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, Beer K, Beer S, Buettner U, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol* 2004 Nov;251(11):1329-1339.
192. Wenning GK, Wietholter H, Schnauder G, Muller PH, Kanduth S, Renn W. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from suppression by short-term, high-dose intravenous prednisolone therapy in patients with MS. *Acta Neurol Scand* 1994 Apr;89(4):270-273.
193. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008 Jul;15(7):677-680.
194. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec;58(6):840-846.
195. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005 Feb;11(1):76-80.
196. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler* 2008 Mar;14(2):219-230.

197. CPMP/ICH/363/96. ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500002928. Accessed 05-Sept, 2012.
198. CPMP/EWP/482/99. Points to Consider on Switching between Superiority and Non_inferiority. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003658. Accessed 05-Sept, 2012.
199. Hodges J, Lehmann EL. Estimates of Location Based on Rank Tests. *Ann Math Statist* 1963;34(2):598-611.
200. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. New York: John Wiley & Sons; 1973.
201. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):110-115.
202. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002 Feb;38(3):349-358.
203. Robson LS, Bain C, Beck S, Guthrie S, Coyte PC, O'Connor P. Cost analysis of methylprednisolone treatment of multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 1998 Aug;25(3):222-229.
204. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988 Jul 22-29;260(4):527-529.
205. Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Pulse steroid therapy in rheumatoid arthritis: can equivalent doses of oral prednisolone give similar clinical results to intravenous methylprednisolone? *Ann Rheum Dis* 1988 Jan;47(1):28-33.
206. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006.
207. Pascual AM, Bosca I, Escutia M, Bernat A, Coret F, Casanova B. Prospective assessment of the treatment of multiple sclerosis relapses with oral high-dose methylprednisolone: response and tolerability data. *Neurologia* 2008 Mar;23(2):73-77.
208. Tse FL, Welling PG. Relative bioavailability of prednisone and prednisolone in man. *J Pharm Pharmacol* 1979 Jul;31(7):492-493.

