



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

---

**INDICADORES PRECOCES DE RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

---

Doctorando

Joaquín Castelló Justribó

Tutor

Prof. Vicent Fonollosa i Pla

Directores

Prof. Xavier Montalban Gairin

Dr. Jordi Río Izquierdo

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina,

Facultad de Medicina,

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2016

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
DEFINICIÓN.....	3
ETIOPATOGENIA.....	3
CLÍNICA E HISTORIA NATURAL .....	5
DIAGNOSTICO:.....	6
TRATAMIENTO: .....	7
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN $\beta$ .....	18
ESCALAS DE DISCAPACIDAD .....	28
HIPÓTESIS.....	37
OBJETIVOS.....	39
PACIENTES Y METODOS .....	41
RESULTADOS .....	50
DISCUSIÓN.....	67
CONCLUSIONES .....	76
MATERIAL COMPLEMENTARIO .....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79

# INTRODUCCIÓN

## DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y crónica del sistema nervioso central (SNC). Se considera la primera causa de discapacidad de origen neurológico entre los adultos jóvenes tras los accidentes de tráfico. Afecta predominantemente a adultos de entre 20 y 40 años y su incidencia es mayor entre las mujeres. En nuestro medio su prevalencia se estima en 70-125 casos por 100.000 habitantes y su incidencia en 4-6 casos por 100.000 habitantes / año (1-5).

## ETIOPATOGENIA

Su etiología es multifactorial y compleja, implicándose factores genéticos y ambientales.

Entre los factores genéticos, el haplotipo HLA-DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 es el más firmemente asociado al riesgo de padecer una esclerosis múltiple (6,7); se estima que el HLA podría contribuir entre un 10-50% al riesgo genético en la EM. En los últimos años se han identificado otros genes candidatos, la mayor parte implicados en la respuesta inmune, como por ejemplo los que codifican para los receptores de la IL 2 (IL2RA), IL 7 (IL7R) o TNF (TNFRSF1A), CD6 o CD58 (8).

Entre los factores ambientales que podrían tener un papel en el desarrollo de la esclerosis múltiple, los agentes infecciosos han sido históricamente considerados un posible factor de riesgo; entre ellos, el virus de Epstein Barr es el que se ha asociado de forma más consistente a la EM (9,10). De los factores ambientales no infecciosos destaca el efecto del tabaco (11,12) y de la vitamina D (13,14), habiéndose relacionado la exposición al primero y los niveles bajos del segundo a un peor pronóstico.

Desde el punto de vista histopatológico la esclerosis múltiple se caracteriza por la presencia de desmielinización, inflamación, lesión y pérdida axonal y gliosis. Las lesiones se distribuyen en el sistema nervioso central con especial predilección por los nervios ópticos, médula espinal, tronco del encéfalo, cerebelo y sustancia blanca

periventricular y subcortical. Aunque la esclerosis múltiple se ha considerado históricamente una enfermedad que afectaba a la sustancia blanca, en los últimos años se ha demostrado la implicación de la sustancia gris cortical (15,16).

La teoría más aceptada actualmente propone que, los sujetos con una susceptibilidad genética para padecer una esclerosis múltiple, presentan linfocitos T con capacidad autorreactiva frente antígenos del SNC como la proteína básica de la mielina, la glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos o la proteína proteolipídica. Éstos linfocitos, en un momento determinado, se activarán a nivel periférico e iniciarán el proceso inflamatorio. Cómo estos linfocitos con capacidad autorreactiva se activan es motivo de investigación. Las células T activadas comienzan a producir citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 que, entre otros efectos, promoverán la expresión de moléculas de adhesión celular en las células del endotelio vascular del SNC, favoreciendo así la migración de los linfocitos desde la sangre periférica al SNC. Las moléculas de adhesión celular como la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 (VLA-4, very late activation antigen-4), expresada en la superficie de los linfocitos activados y que se unirá a la molécula de adhesión vascular VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) expresada en el endotelio vascular, las metaloproteasas de la matriz celular y las quimiocinas y sus receptores tienen un papel fundamental en este proceso. Una vez en el interior del SNC las células T autorreactivas interaccionarán con su antígeno diana e iniciarán una respuesta inflamatoria (Th1) que, por un lado, a través de citocinas y quimiocinas movilizará nuevas células desde la sangre periférica y, por otro lado, activarán otras células T, B y macrófagos que, por distintos mecanismos (mediadores citotóxicos, NO, radicales de oxígeno, anticuerpos, complemento), provocarán la lesión de la mielina y de las neuronas. Las células T CD4+ autorreactivas, además de hacia un fenotipo Th1, también se diferencian hacia fenotipos Th2, Th17 y Treg bajo la influencia de citocinas específicas. Otros tipos celulares, como las células T CD8+, también participan en la respuesta inflamatoria que se produce en la EM. Todos estos procesos llevan a la desmielinización y finalmente a la pérdida axonal, ésta última se puede detectar ya en las fases iniciales de la enfermedad, en ocasiones de forma independiente a la desmielinización activa y en áreas de sustancia blanca de apariencia normal. En las lesiones de EM también se producen procesos de remielinización, mediados por

citocinas y factores de crecimiento liberados por la microglía y astrocitos reactivos, que actúan a nivel de los progenitores endógenos de los oligodendrocitos (17).

## CLÍNICA E HISTORIA NATURAL

Denominamos síndrome clínico aislado (SCA) o CIS (por sus siglas en inglés) al primer episodio sugestivo de traducir la presencia de una lesión inflamatorio-desmielinizante en el SNC. Las manifestaciones clínicas más frecuentes reflejan la localización preferente de las lesiones: nervio óptico, tronco del encéfalo y médula espinal. La neuritis óptica unilateral y los síndromes de disfunción troncoencefálica y medular son cuadros clínicos frecuentes, tanto como síntoma inicial como a lo largo de la evolución. En ocasiones, pueden identificarse síntomas secundarios a la afectación simultánea de dos o más regiones (brotes polirregionales) o síntomas atípicos (pe. crisis epilépticas o trastorno cognitivo). Los síntomas secundarios a un brote habitualmente se instauran y resuelven, de forma parcial o completa, a lo largo de horas o días. Los síndromes desmielinizantes pueden presentarse y evolucionar de forma monofásica, recurrente o progresiva. Ni el curso clínico, ni mucho menos los síntomas descritos, son específicos de la esclerosis múltiple, por lo que en el proceso diagnóstico de la misma se deben excluir razonablemente otras entidades. A destacar, por poder presentar síntomas similares, la importancia de considerar las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica o incluso la encefalomyelitis aguda diseminada. Tras la aparición de un SCA el riesgo de desarrollar una EM está determinado principalmente por la presencia de lesiones en la resonancia magnética cerebral y, en menor grado, por la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (18–20). El fenotipo más frecuente de esclerosis múltiple lo constituye la forma remitente-recurrente (80-85% de los casos). Se caracteriza por la aparición de síntomas y signos, de instauración habitualmente subaguda, que se prolongan más de 24 horas, en ausencia de fiebre o procesos infecciosos intercurrentes (brotes). La recuperación de los brotes puede ser completa o parcial. Según la presencia de brotes o actividad inflamatoria por RM (nuevas lesiones o lesiones que muestren realce tras la administración de gadoleno en estudios, como mínimo, anuales) clasificaremos la EMRR como activa o no activa. Con el paso de los años, de forma independiente a los brotes o en relación a éstos, pueden

ir apareciendo síntomas y signos neurológicos que traducen la lesión irreversible del SNC (trastornos motores, de la marcha o esfinterianos, espasticidad, deterioro cognitivo...). Por término medio, tras unos 15-20 años de evolución, alrededor de un 80% de los pacientes no tratados entrarán en una fase secundariamente progresiva (21,22). Con fines fundamentalmente terapéuticos, debemos definir si las formas progresivas presentan actividad inflamatoria (brotes y/o actividad radiológica definida por la aparición de nuevas lesiones o lesiones que realzan con gadolinio en estudios, como mínimo, anuales) así como la existencia o ausencia de progresión entre las últimas evaluaciones (23).

## DIAGNOSTICO:

Ante la ausencia de un biomarcador biológico o de un test paraclínico específico que permita establecer in vivo el diagnóstico definitivo de EM, éste se basa en una serie de criterios. Los criterios diagnósticos han evolucionado a lo largo del tiempo, pero, a modo de resumen, podría decirse que tienen como objetivo, en un contexto clínico compatible y tras excluir otros diagnósticos, demostrar la presencia de lesiones desmielinizantes que afectan a distintas topografías (diseminadas en espacio, DIS, por sus siglas en inglés), en distintos momentos (diseminadas en tiempo, DIT, por sus siglas en inglés). Si bien inicialmente la demostración de DIS y DIT era fundamentalmente clínica (criterios de Schumacher), en el año 1983, Poser, introdujo la posibilidad de apoyar el diagnóstico en exploraciones complementarias, fundamentalmente en los potenciales evocados y en la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (24). Desde los criterios propuestos por McDonald en el año 2001 (25) la RM cerebral, la técnica más sensible en la identificación de las lesiones desmielinizantes que caracterizan a la EM, adquirió un papel central en el diagnóstico permitiendo por primera vez demostrar el DIS y el DIT en base a sus hallazgos. Los criterios de McDonald fueron revisados en los años 2005 (26) y 2010 (27), simplificándose progresivamente la demostración de DIS y DIT e introduciendo la RM medular como herramienta diagnóstica, todo ello con el objetivo de poder realizar un diagnóstico cada vez más temprano. Actualmente, si la RM permite definir ya la diseminación en tiempo y espacio de las lesiones, es posible establecer el diagnóstico de EM tras el primer brote o SCA; no obstante, sigue siendo posible determinar el DIS y

el DIT exclusivamente con datos clínicos. En la tabla 1 se detallan los criterios actuales para poder demostrar la DIS y DIT de las lesiones por RM.

**Tabla 1.** Criterios de diseminación en espacio y tiempo por RM (27)

<b>Diseminación en espacio</b>	<b>Diseminación en tiempo</b>
Presencia de, al menos, 1 lesión en 2 de las siguientes localizaciones:  - Periventricular - Yuxtacortical - Infratentorial <sup>a</sup> - Médula espinal <sup>a</sup>	Presencia simultánea, en cualquier momento de la evolución, de lesiones asintomáticas que se realzan con gadolinio y de lesiones que no realzan.  Presencia de una lesión nueva en secuencias T2, o de una lesión con realce tras la administración de gadolinio, no presentes en una RM cerebral previa.

<sup>a</sup> En el caso de que la topografía del SCA sea troncoencefálica o medular la lesión sintomática debe excluirse y no tenerse en cuenta para aplicar los criterios diagnósticos.

## **TRATAMIENTO:**

Actualmente disponemos de 7 principios activos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la EMRR. Se detalla a continuación la evidencia existente para su uso en base a los ensayos clínicos que llevaron a su aprobación.

### **Interferón $\beta$**

Se dispone de 4 formulaciones distintas de interferón  $\beta$  para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (interferón  $\beta$  1a subcutáneo, interferón  $\beta$  1a intramuscular, interferón  $\beta$  1b subcutáneo e interferón pegilado  $\beta$  1a subcutáneo).

Aunque a día de hoy todavía no conocemos con exactitud su mecanismo de acción, probablemente éste actúa inhibiendo la proliferación y activación de los linfocitos T, alterando el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y reduciendo la trans migración de leucocitos de sangre periférica hacia el SNC (28,29).

### **Interferón $\beta$ 1b subcutáneo**

La EMA autorizó el uso de interferón  $\beta$  1b subcutáneo (Betaferon®) para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente en noviembre del año 1995. El ensayo clínico pivotal (placebo, interferón  $\beta$  1b 1.6 MIU o interferón  $\beta$  1b 8 MIU) se desarrolló en EEUU y Canadá, y tuvo una duración de 5 años, si bien los resultados tras los dos primeros años permitieron su comercialización. Incluyó a 372 pacientes con EMRR (criterios de Poser 1983), con un nivel de discapacidad valorado con la escala EDSS  $\leq$  5.5 y que habían presentado al menos 2 brotes en los 2 años previos. El objetivo principal del ensayo fue estudiar el efecto del interferón  $\beta$  sobre la tasa de brotes y la proporción de pacientes libres de recaídas. Durante los 2 años del estudio inicial, los pacientes que recibieron interferón  $\beta$  1b 8 MIU cada 48 horas presentaron una menor tasa de brotes (0.84 vs 1.27,  $p < 0.05$ ) y un mayor porcentaje permaneció libre los mismos respecto al grupo control (36 vs 18%,  $p < 0.05$ ). La diferencia en la tasa de brotes se mantuvo durante los 5 años de seguimiento. Aunque la proporción de pacientes que se mantuvieron estables en su grado de discapacidad a los 2 años fue mayor en el grupo que recibió 8 MUI de interferón (73% vs 61%,  $p < 0.05$ ), no pudo demostrarse un efecto beneficioso sobre la progresión si se utilizaba la progresión confirmada a los 90 días. En los estudios con RM, los pacientes que recibieron tratamiento con interferón  $\beta$ 1b 8 MIU mostraron un menor incremento del área lesional (-9.3 vs 15% vs,  $p < 0.05$ ) y, en un subestudio con RM cada 6 semanas (52 pacientes), un número medio de lesiones nuevas por año (1.2 vs 3.2,  $p < 0.05$ ) y de lesiones activas (2.0 vs 4.9,  $p < 0.05$ ) menor (30–32).

### **Interferón $\beta$ 1a intramuscular**

La eficacia y seguridad del tratamiento con interferón  $\beta$  1a intramuscular (Avonex®) fue evaluado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que se prolongó 2 años. En el participaron 301 pacientes afectados de una esclerosis múltiple remitente-recurrente (Poser 1983), con un nivel de discapacidad valorado con la escala EDSS  $\leq 3.5$  y que habían presentado al menos 2 brotes durante los 3 años anteriores (o 1 por año si la duración de la enfermedad era inferior a 3 años). El objetivo principal del estudio fue evaluar el tiempo hasta la progresión confirmada (incremento en 1 punto en la escala EDSS mantenido a los 6 meses). El grupo de pacientes tratado con interferón presentó un retraso significativo en el tiempo hasta la progresión confirmada ( $p < 0.05$ ). La proporción de pacientes con aumento de su discapacidad en el grupo placebo fue del 34.9% vs el 21.9% en el brazo de tratamiento activo. Se demostró también una reducción en la tasa de brotes (0.67 vs 0,82,  $p < 0.05$ ). El impacto sobre la RM se valoró con el número de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio y con el porcentaje de cambio en el volumen lesional en T2, las diferencias a favor del grupo de pacientes tratados con interferón fueron significativas salvo en el cambio de volumen lesional en T2 al segundo año de tratamiento en el que no se detectaron diferencias valorables (33).

### **Interferón beta 1a subcutáneo**

El estudio PRISMS (*Prevention of Relapses and disability by Interferon  $\beta$  1a Subcutaneosly in Multiple Sclerosis*), que durante 2 años evaluó, respecto a placebo, la eficacia y seguridad de dos dosis distintas de interferón beta 1a subcutáneo (22ug y 44ug) administrado cada 72 horas, incluyó a 560 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (criterios de Poser 1983), con un nivel de discapacidad valorado con la escala EDSS  $< 5.5$  y que habían presentado al menos 2 brotes en los últimos 2 años. El objetivo principal del estudio fue confirmado al constatarse una reducción de la tasa de brotes/2 años en los brazos de alta dosis (27%) y dosis baja (33%) respecto al

placebo (1.73, 1.82 y 2.56 respectivamente,  $p < 0.05$ ). El tratamiento con interferón también repercutió positivamente sobre la progresión de la discapacidad: el incremento medio de las puntuaciones en las escalas EDSS al final del estudio fue inferior respecto al placebo ( $0.24 \pm 1.1$ ,  $0.23 \pm 1.3$  y  $0.48 \pm 1.3$ ,  $p < 0.05$ ) y se prolongó el tiempo hasta la progresión ( $\geq 1$  punto) confirmada a los 3 meses (percentil 25: 18.5, 21.3 y 11,9 meses,  $p < 0,05$ ). La eficacia del tratamiento se reflejó en los parámetros de RM (disminución de la mediana de la carga lesional en T2: -1.2% y -3.8% vs +10.9%, y disminución del número de lesiones activas en T2: -67%, -78%,  $p < 0.05$ ). El estudio PRIMS tuvo una extensión hasta los 4 años (PRIMS-4) en la que los pacientes asignados al grupo placebo en el estudio original eran reasignados aleatoriamente a recibir 22 o 44ug de interferón  $\beta$  1a sc. Se confirmó el impacto positivo del tratamiento precoz sobre la tasa de brotes y sobre el incremento de la carga lesional, de forma más consistente con la dosis alta, también se confirmó, en los pacientes tratados con la dosis alta, un mayor tiempo hasta la progresión confirmada (34,35).

En general, los efectos adversos más frecuentes y relevantes identificados durante los ensayos clínicos con interferón  $\beta$  y en los programas de farmacovigilancia posteriores a su autorización son el síndrome pseudogripal, las reacciones locales en el punto de inyección (sobre todo con las presentaciones subcutáneas), la elevación de transaminasas y las citopenias. Aunque infrecuentes, por su carácter potencialmente grave, hay que destacar el riesgo de microangiopatía trombótica y de síndrome nefrótico.

### **Acetato de glatirámero**

La eficacia y seguridad del acetato de glatirámero (Copaxone®), un polipeptido sintético formado por 4 aminoácidos, fue evaluada en dos ensayos clínicos (36,37). En ambos se incluyeron pacientes afectados de una esclerosis múltiple remitente-recurrente, que habían presentado al menos 2 brotes en los 2 últimos años y que presentaban un nivel de discapacidad, valorado con la escala EDSS, menor o igual a 5.5. El primero de ellos fue un estudio monocéntrico, con 50 pacientes, que evaluó la

seguridad y eficacia de administrar 20mg de acetato de glatirámero subcutáneo diariamente respecto a placebo. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes libres de brotes en ambos grupos, pudiéndose demostrar un aumento significativo en el grupo de tratamiento activo (56% vs 28%,  $p < 0.05$ ); también se evidenció una reducción en la tasa de brotes (0.6/2a vs 2.4/2a,  $p < 0.05$ ) y en el tiempo hasta el primer brote ( $>700$  vs 150 días,  $p < 0.05$ ). No se pudo confirmar un impacto positivo sobre la proporción de pacientes que no mostraban progresión (incremento en al menos 1 punto en la escala EDSS mantenido a los 90 días: 80% vs 52 %,  $p 0.07$ ). El segundo de ellos fue un estudio multicéntrico que se llevó a cabo entre 284 pacientes. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con acetato de glatirámero presentaron una reducción en la tasa de brotes de un 29% (1.19 vs 1.68,  $p < 0.05$ , TAB 0.59 vs 0.84). Si bien no pudo demostrarse un efecto sobre la progresión de la discapacidad mantenida y confirmada ( $\geq 1$  punto mantenida a los 90 días), sí se demostró un menor cambio medio en el EDSS ( $-0.05 \pm 1.13$  vs  $0.21 \pm 0.99$   $p < 0.05$ ) y una proporción significativamente mayor de pacientes que mejoraban, y significativamente menor que empeoraban su EDSS en al menos un punto entre la visita basal y la final (mejoría 24.8 vs 15.2%, empeoramiento 20.6 vs 28.8%,  $p < 0.05$ ). Un subestudio con RM (27 pacientes) demostró un efecto beneficioso sobre el volumen cerebral (-1.8% vs -0.6%,  $p < 0.05$ ) y en el número (0.5 vs -1.2,  $p < 0.05$ ) y volumen de lesiones en T1 que se realizaban con gadolinio (147.5 vs -83.5  $\text{mm}^3$ ,  $p < 0.05$ ). Los efectos adversos más frecuentes (vs placebo) fueron las reacciones locales en el punto de inyección (90% vs 59%) y la reacción sistémica tras la inyección (15% vs 3 %).

### **Teriflunomida**

La teriflunomida (Aubagio®) es un inhibidor selectivo y reversible de la dihidro-orotato deshidrogenasa, un enzima mitocondrial implicado en la síntesis de novo de las pirimidinas, que ejerce un efecto citostático sobre los linfocitos T y B en fase de proliferación. Los resultados positivos en sendos estudios fase III (TEMSo y TOWER) llevaron a la autorización de la dosis de 14mg al día vo. para el tratamiento de la

EMRR. En el estudio TEMSO (38) se evaluó la eficacia y la seguridad de dos dosis distintas de teriflunomida (7 y 14mg) respecto al placebo, en 1088 pacientes afectos de una EMRR (McDonald 2001), que habían presentado al menos 2 brotes en los 2 últimos años y que presentaban un grado de discapacidad menor o igual a 5.5 (EDSS). El efecto sobre la tasa anualizada de brotes (objetivo primario) fue significativa, constatándose una reducción, respecto al placebo, del 31,2% ( $p < 0,05$ ). La dosis de 14mg demostró también un efecto favorable sobre la progresión de la discapacidad (incremento en al menos 1 punto) confirmada a los 90 días (HR 0.70,  $p < 0.05$ ). Los parámetros de actividad inflamatoria por RM reflejaron también el efecto positivo del tratamiento (reducción en un 69% del aumento del volumen lesional en T2 y de un 80 % en el número de lesiones que se realizaban con gadolinio,  $p < 0.05$ ); no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de atrofia entre el grupo placebo y los dos grupos tratados con teriflunomida. El estudio TOWER (39), con un diseño similar, incluyó a 1169 pacientes, y sus resultados confirmaron los descritos previamente para la dosis de 14 mg/día: reducción de la tasa de brotes en un 36,3% ( $p < 0.05$ ) y reducción del 31,5% en el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad (HR 0.69,  $p < 0.05$ ). Un tercer estudio con un comparador activo (TENERE), evaluó el tiempo hasta el fallo terapéutico, definido como el abandono del fármaco o la presencia de un brote, en 324 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir interferón  $\beta$ 1a subcutáneo, terifunomida 14mg o teriflunomida 7mg; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (40). Los efectos adversos más frecuentes y relevantes identificados durante los ensayos clínicos y en los programas de farmacovigilancia posteriores a su autorización son el incremento de transaminasas, el adelgazamiento y caída de cabello y los problemas de tolerancia gastrointestinal (nauseas, diarrea). Aunque infrecuentes, por su carácter potencialmente grave, hay que destacar el riesgo de neuropatía periférica (1.4 % en los estudios fase III).

### **Dimetilfumarato**

El dimetilfumarato (Tecfidera®) es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2, Nrf2). El estudio DEFINE

(41), que incluyó a 1237 pacientes con formas remitentes-recurrentes activas (al menos un brote en el último año o una lesión que se realizara con gadolinio en las últimas 6 semanas) y con grados de discapacidad, valorados con la escala EDSS, de hasta 5.0, evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del dimetilfumarato (240 mg/8h y 240 mg/12h vo.) frente a placebo. La tasa de brotes anualizada bajo la dosis de 120mg/12h fue un 53 % inferior que en el grupo placebo (0.17 vs 0.36,  $p < 0.05$ ). El impacto sobre la progresión (reducción en un 38% del riesgo de progresión confirmada a los dos años) y sobre los parámetros de RM (reducción en un 73% del número de lesiones que realizaban con gadolinio y en un 74% del número de lesiones nuevas o que aumentaban de tamaño en secuencias T2 en los estudios a los 2 años, ambos  $p < 0.05$ ) fue también positivo con la dosis de 120mg/12h. El estudio CONFIRM (42), que incluyó a 1430 pacientes, con unos criterios de selección similares a los del estudio DEFINE, comparó las dos dosis de dimetilfumarato con placebo y con un comparador activo (acetato de glatirámico). La variable principal del estudio fue la tasa de brotes a los dos años; la dosis de 120mg/12h se asoció a una reducción de la tasa de brotes del 44% respecto al brazo placebo ( $p < 0.05$ ). Aunque el impacto sobre las medidas de RM estuvo en la línea del obtenido en el estudio DEFINE (reducciones del 71%, en el número de lesiones nuevas o que aumentaban de tamaño en secuencias potenciadas en T2 y del 74 % para el riesgo de presentar lesiones con signos de actividad inflamatoria reciente, ambas significativas), no se pudo demostrar, en ninguno de los brazos, un efecto positivo sobre la progresión de la discapacidad. En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentemente relacionados con el dimetilfumarato en los ensayos clínicos fase III fueron el *flushing* (40%) y las molestias gastrointestinales (10%). El tratamiento con DMF se asocia a un descenso medio del recuento de linfocitos de un 30 %. Es importante hacer hincapié en la aparición de 6 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con psoriasis y con esclerosis múltiple tratados con compuestos de fumarato. Se ha sugerido la relación de éstos con una linfopenia mantenida; en este sentido se recomienda realizar un hemograma de control trimestral.

## **Natalizumab**

Natalizumab (Tysabri®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa-4 de los receptores alfa4-beta-1 de las integrinas humanas expresada sobre todo en la membrana de los linfocitos. El estudio AFFIRM (43) evaluó la seguridad y eficacia de administrar 300mg mensuales de natalizumab ev, respecto a placebo, en 942 pacientes afectados de una esclerosis múltiple remitente-recurrente con niveles de discapacidad  $\leq 5.0$  en la escala EDSS y que habían presentado al menos un brote en el último año. Se evaluó la tasa de brotes durante el primer año del estudio y la evolución de la discapacidad al finalizar los 2 años de tratamiento. Natalizumab demostró reducir el riesgo de progresión mantenida (1.5 puntos si el EDSS basal era de 0, 1 punto en el resto de casos, confirmado a los 3 meses) un 42% a los 2 años del estudio (17% vs 29%, HR 0.58; IC 95% 0.43-0.77,  $p < 0.05$ ) y la tasa de brotes a los 12 meses en un 68 % (0.27 vs 0.78,  $p < 0.05$ ). El número medio de nuevas lesiones en secuencias ponderadas en T2 se redujo un 83% en el grupo tratado con natalizumab respecto al que recibió placebo (número medio de nuevas lesiones en los 2 años del estudio 1.9 vs 11,  $p < 0.05$ ) y un 92% el de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio  $p < 0.05$ ). El estudio SENTINEL (44), asignó aleatoriamente a 1171 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EDSS 0-5.0), que a pesar de recibir tratamiento con interferón  $\beta$  1a durante al menos 12 meses habían presentado un brote en el último año, a añadir a su tratamiento 300mg de natalizumab endovenoso mensual o placebo. Los objetivos fueron los mismos que en el estudio AFFIRM. La terapia combinada consiguió reducir el riesgo de progresión mantenida a los 2 años en un 24% (23 vs 29%, HR 0.76, IC 95% 0.61-0.96,  $p < 0.05$ ). La tasa de brotes anualizada también fue significativamente menor (0.38 vs. 0.71,  $P < 0.05$ ). El número medio de nuevas lesiones en secuencias ponderadas en T2 se redujo un 83% en el grupo de terapia combinada (número medio de nuevas lesiones en los 2 años del estudio 0.9 vs 5.4  $p < 0.05$ ) y un 89% el de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio a los 2 años (0.1 vs 0.9,  $p < 0.05$ ).

El tratamiento con natalizumab se asoció, ya durante el desarrollo del ensayo SENTINEL, con un mayor riesgo de desarrollar una leucoencefalopatía multifocal

progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus John Cunningham (JCV). Existe un programa para estratificar el riesgo de LMP entre los pacientes con EM que reciben natalizumab en función de la serología y títulos de anticuerpos contra el virus JC, el número de infusiones de natalizumab recibidas y el antecedente de terapia inmunosupresora (45,46). El uso de natalizumab se reserva para pacientes que no responden a otras terapias o para pacientes con enfermedades agresivas.

### **Fingolimod**

Fingolimod es un análogo de la esfingosina y actúa como agonista del receptor esfingosina 1-fosfato bloqueando la migración linfocitaria desde los nódulos linfáticos causando una redistribución de los mismos. La eficacia de fingolimod (Gilenya®) quedó demostrada tras concluir dos ensayos clínicos fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de 0.5 mg y 1.25 mg de fingolimod vía oral respecto a placebo (47,48). Los estudios FREEDOMS y FREEDOMS 2 evaluaron durante 2 años a 1272 y 1083 pacientes respectivamente, que habían presentado al menos 2 brotes durante los 2 años previos a la inclusión o al menos 1 brote durante el año previo y que presentaban un nivel de discapacidad  $\leq 5.5$  en la escala EDSS. El ensayo FREEDOMS demostró como los pacientes asignados a recibir fingolimod 0.5 mg presentaban, respecto al placebo, una disminución del 54% en la tasa de brotes (0.18 vs 0.40,  $p < 0.05$ ) y un menor porcentaje de progresión de la discapacidad (incremento  $\geq 1$  punto confirmada a los 3 meses, 17% vs 24 %, reducción relativa del 30%,  $p < 0.05$ ). Los estudios con RM a los 24 meses reflejaron también el beneficio del tratamiento con fingolimod: media de lesiones nuevas o que aumentaban su tamaño (2.5 vs 9.8, reducción relativa del 74%,  $p < 0.05$ ); media de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio (0.2 vs 1.1, reducción relativa del 79%,  $p < 0.05$ ); media del porcentaje de cambio en el volumen cerebral (-0.8 vs -1.3, reducción relativa del 36%,  $p < 0.05$ ). Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. El ensayo FREEDOMS 2 demostró como los pacientes asignados a recibir fingolimod 0.5mg presentaban, respecto al placebo, una menor tasa de brotes (0.21 vs 0.40, reducción relativa del 48%,  $p < 0.05$ ). Los estudios con RM a los 24 meses reflejaron

también el beneficio del tratamiento con fingolimod: mediana de lesiones nuevas o que aumentaban su tamaño (2.3 vs 8.9, reducción relativa del 74%,  $p < 0.05$ ); mediana de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio (0.4 vs 1.2, reducción relativa del 70%,  $p < 0.05$ ); mediana del porcentaje de cambio en el volumen cerebral (-0.7 vs -1.0, reducción relativa del 31%,  $p < 0.05$ ). El efecto sobre la progresión de la discapacidad (incremento  $\geq 1$  punto confirmado a los 3 meses), no pudo demostrarse (25% vs 29 %, ns). Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg. Un tercer estudio fase III, TRANSFORMS, evaluó la seguridad y eficacia de 0.5 y 1.25 mg de fingolimod respecto a un comparador activo, interferón beta-1a, en 1.280 pacientes. Los pacientes asignados a recibir fingolimod 0.5 mg presentaron, respecto al grupo que recibió interferón  $\beta$ , una menor tasa de brotes (0.16 vs 0.33, reducción relativa del 52%,  $p < 0.05$ ); no se demostró superioridad en el efecto sobre la proporción de pacientes que progresaban (6% vs 8%, ns). Los estudios con RM a los 12 meses sí reflejaron el beneficio del tratamiento con fingolimod: mediana de lesiones nuevas o que aumentaban su tamaño (1.5 vs 2.1, reducción relativa del 25%,  $p < 0.05$ ); mediana de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio (0.2 vs 0.5, reducción relativa del 54%,  $p < 0.05$ ); mediana del porcentaje de cambio en el volumen cerebral (-0.3 vs -0.5, reducción relativa del 31%,  $p < 0.05$ ). Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Fingolimod induce una linfopenia mantenida y se han descrito casos de infecciones oportunistas graves. Otros efectos adversos potencialmente graves también están relacionados con la ubicuidad del receptor esfingosina 1-fosfato (bloqueos AV o edema de macula). El tratamiento con fingolimod, al igual que natalizumab, se reserva en nuestro medio para pacientes que no responden adecuadamente a un tratamiento de primera línea o que presentan una forma agresiva de esclerosis múltiple.

### **Alemtuzumab:**

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de alemtuzumab (Lemtrada®) en EMRR se evaluó en dos ensayos clínicos fase III: CARE-MS I y CARE-MS II (49,50). El estudio CARE-MS I incluyó a 581 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con una duración máxima de cinco años, que presentaban un brote en el último año o dos en los dos últimos años y que previamente no habían recibido tratamiento inmunomodulador. Durante los 2 años del estudio los pacientes eran asignados aleatoriamente a recibir 12 mg/día ev. de alemtuzumab durante cinco días consecutivos al inicio del estudio y durante tres días más un año más tarde, o interferón  $\beta$ 1a subcutáneo 44ug en una proporción 2:1. Se evaluaron como variables principales la tasa de brotes y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los seis meses. Los pacientes tratados con alemtuzumab presentaron una reducción del 54,9% en la tasa de brotes (0,18 frente a 0,39;  $p < 0,05$ ), permaneciendo un 77% de ellos libres de brotes (vs 58,7% de los tratados con interferón,  $p < 0,05$ ); sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con progresión a los 2 años (8% vs 11%) ni en el cambio en el EDSS. A nivel de RM ambos tratamientos redujeron el volumen lesional en T2 a los dos años (-9,3% vs -6,5%,  $p = 0,31$ ), mostrándose superior el tratamiento con alemtuzumab en su capacidad para reducir la proporción de pacientes con lesiones nuevas o que aumentaban de tamaño en secuencias T2 (48% vs 58%,  $p < 0,05$ ), la de pacientes con lesiones que realizaban con gadolinio (15% vs 27%,  $p < 0,05$ ) y actuando de forma positiva sobre la pérdida de volumen cerebral (-0,87% vs -1,49%,  $p < 0,05$ ). A destacar que un 74 % de los pacientes permaneció libre de brotes y sin progresión confirmada y un 39% libre de actividad clínica y radiológica. El estudio CARE-MS II, que también evaluó la seguridad, eficacia y tolerancia de alemtuzumab respecto a interferón beta 1a subcutáneo en 840 pacientes con formas de esclerosis múltiple activas (dos brotes en los dos años previos, de los cuales, al menos uno, se había producido en el año previo a la inclusión), se diferenciaba de éste en que permitía la inclusión de pacientes con enfermedades de hasta 10 años de evolución y que previamente habían estado tratados con interferón  $\beta$  o acetato de glatirámico presentado al menos un brote bajo dicho tratamiento. La reducción de la tasa de brotes fue del 49,4% ( $p < 0,05$ ) y en esta ocasión sí se confirmó un efecto

beneficioso sobre la progresión de la discapacidad (proporción de pacientes con discapacidad confirmada: 13% vs 20%,  $p < 0.05$ ), efecto corroborado al evaluar otras variables (descenso de la puntuación en la escala EDSS -0.17 puntos-, proporción de pacientes que mejoraban su discapacidad -22%- , cambio en el MSFC). Como en el estudio previo tampoco se detectaron diferencias en la mediana de la reducción del volumen lesional en T2 a los dos años pero sí en la reducción de la proporción de pacientes con lesiones nuevas o que aumentan de tamaño en secuencias T2 (46% vs 68%,  $p < 0,05$ ), la de pacientes con lesiones que realzaban con gadolinio (9% vs 23%,  $p < 0.05$ ) y actuando de forma positiva sobre la pérdida de volumen cerebral (-0,61% vs -0.81%,  $p = 0.01$ ). A destacar de nuevo que un 60 % de los pacientes permaneció libre de brotes y sin progresión confirmada y, un 32%, libre de actividad clínica y radiológica. Respecto a su seguridad, las reacciones a la infusión (90%), las infecciones (la mayoría catalogadas como ligeras o moderadas), y los trastornos autoinmunes (tiroideos 20-30%, PTI 0,8%), obligan a realizar un seguimiento analítico cercano y extremar las precauciones en estos pacientes, al menos hasta 4 años después de la última dosis.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN $\beta$

Dado que en la actualidad todavía no disponemos de biomarcadores que puedan predecir qué pacientes presentarán una buena respuesta al tratamiento inmunomodulador, la detección precoz del fracaso terapéutico es fundamental para seleccionar a los candidatos a recibir un tratamiento alternativo. Dada la parcial eficacia del tratamiento con interferón  $\beta$  y la disponibilidad de tratamientos más efectivos, identificar precozmente a los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento tiene que ser una de nuestras principales prioridades.

Aunque, en concepto, un paciente responde a un tratamiento si éste induce un beneficio que no se habría producido en su ausencia, cuantificar el grado de respuesta y decidir si ésta es suficiente en base a los tratamientos disponibles, es más complejo.

La RM es la técnica más sensible en la identificación de las lesiones desmielinizantes que caracterizan la EM. Esta alta sensibilidad la ha convertido en una técnica esencial,

no sólo en el diagnóstico sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad y en la evaluación de la eficacia del tratamiento.

Actualmente, la respuesta al tratamiento se fundamenta en la evaluación de 3 variables: la tasa de brotes, la progresión de la discapacidad y la cuantificación de la carga lesional y de la actividad inflamatoria por RM. Los 3 son elementos que reflejan el estado de la enfermedad, su componente inflamatorio (brotes, lesiones activas en el estudio con RM) y degenerativo (progresión en el grado de discapacidad), y son fácilmente evaluables en la práctica clínica. No obstante, dado que estos marcadores probablemente solo reflejan una parte la actividad de la enfermedad, progresivamente tendremos que ir incluyendo en nuestros algoritmos nuevos parámetros (pe. estudios de atrofia) de evaluación de la respuesta. Como punto de partida consideraremos los 3 marcadores clásicos y más evaluados hasta el momento. Aunque las definiciones de brote, progresión y actividad por RM no son homogéneas, estas son las que más frecuentemente se encuentran en la literatura:

*Brote*: aparición de nuevos síntomas, o empeoramiento de previos, atribuibles a la EM, que persisten como mínimo 24 horas, que no son atribuibles a otros procesos y que se preceden de un periodo de estabilidad clínica de al menos 30 días.

*Progresión*: valorada por la escala EDSS. El incremento de 1 punto (o de 0.5 puntos si la puntuación global se encuentra ya por encima de 5.5) confirmada habitualmente en dos visitas sucesivas realizadas en un intervalo de 3 o 6 meses.

Actividad por RM: lesiones en T1 que se realzan tras la administración de gadolinio o nuevas lesiones/aumento de previas identificadas en las secuencias potenciadas en T2. En los estudios revisados, se suele evaluar exclusivamente la RM cerebral.

A continuación, se detallan, por orden cronológico, los estudios sobre respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$  en pacientes con EM:

Río (51), en el año 2002, evaluaron la capacidad predictiva de 4 definiciones diferentes de fallo de tratamiento basadas en la progresión de la discapacidad (EDSS) en una cohorte prospectiva de 252 pacientes que habían iniciado, y mantenido, tratamiento

con interferón  $\beta$  durante al menos dos años. Se definieron 4 criterios de fallo terapéutico (combinaciones de un aumento en 1 o 1.5 puntos confirmados a los 3 o 6 meses) que podía ser permanente o transitorio según si éste se confirmaba en las visitas programadas a los 21 y 24 meses. La proporción de pacientes con fallo terapéutico confirmado disminuía a medida que el criterio se volvía más exigente. De los 252 pacientes, 107 disponían de un seguimiento de al menos 4 años, de éstos, aquellos que habían acumulado discapacidad de forma irreversible durante los 24 primeros meses, alcanzaban un nivel de discapacidad significativamente mayor que los que habían presentado un fallo definido como transitorio o no presentaban criterios de fallo terapéutico. El criterio que con más precisión era capaz de predecir el acumulo de discapacidad a los 4 años, fue el incremento en un punto confirmado a los 6 meses durante los 2 primeros años de tratamiento (Sensibilidad 77%, Especificidad 89%, VPN 95%, VPP 87%). La tasa de brotes no se asoció de manera significativa con la progresión durante el seguimiento.

Waubant et al (52), en el año 2003, analizaron a 262 pacientes incluidos en el registro EDMUS (*European Database for Multiple Sclerosis*), buscando definir las características clínicas que diferenciaban a los respondedores al tratamiento con interferón  $\beta$  de los no respondedores. Se consideró respondedor a aquel paciente que presentaba una tasa de brotes menor que la registrada en el año previo al inicio del tratamiento. El seguimiento mínimo exigido fue de 6 meses. Los pacientes que se clasificaron como respondedores eran mayores, tenían enfermedades más largas y tasas de brotes superiores que los no respondedores.

Rudick et al (53), en el año 2004, analizaron los datos de 172 pacientes, que habían participado en el estudio pivotal de interferón  $\beta$  1a intramuscular y que habían completado al menos 2 años de seguimiento. Aquellos pacientes que habían presentado 2 o más brotes durante los dos años del estudio, que habían acumulado 3 o más lesiones nuevas en la RM realizada a los dos años, o que entre las RM realizadas al 1º y 2º año del estudio sumaban más de 2 lesiones que realzaban con gadolinio, eran considerados no respondedores. Estos puntos de corte se seleccionaron en base

a la mediana para estos parámetros en el grupo placebo. Una vez clasificados a los pacientes de ambos grupos (placebo y tratamiento activo) como respondedores o no respondedores se estudiaba si existían diferencias entre el acumulo de discapacidad, valorado por la escala EDSS y MSFC (media del cambio), y en el BPF (media del cambio). Tras el análisis, se concluyó que el aumento de la carga lesional en T2 se asociaba, en los pacientes que recibieron tratamiento con interferón, a una puntuación media peor en las escalas de discapacidad y a una mayor pérdida de volumen cerebral al final del estudio.

En el año 2006, Río et al (54) estudiaron, en una cohorte de 393 pacientes, la capacidad de las distintas definiciones de respuesta al tratamiento con interferón descritas en la literatura, aplicadas tras los dos primeros años de tratamiento, para predecir la progresión de la enfermedad (alcanzar un EDSS  $\geq 6.0$  o constatar un incremento  $\geq 3$  escalones) a largo plazo (110 disponían ya de un seguimiento de al menos 6 años). Las definiciones de respuesta evaluadas fueron: persistencia de los brotes ( $\geq 1$ ,  $\geq 2$ , ausencia de efecto sobre la tasa de brotes anualizada o una disminución de la misma por debajo del 30 o del 50%), progresión de la discapacidad (incrementos en 1.5, 1 y 0.5 puntos para EDSS basales de 0, entre 1 y 5.0 y superiores a 5 respectivamente) o combinaciones de ambas (presencia de brotes y/o progresión de la discapacidad). La tasa de respondedores y no respondedores variaba entre un 7 y un 49% según la definición considerada. El análisis estadístico mostró que las definiciones de respuesta que incluían la progresión de la discapacidad predecían mejor el desarrollo de discapacidad a largo plazo (HR de 39.6, IC 95% 16.6-94.3, para progresión en al menos 3 escalones a los 6 años en aquellos pacientes que incrementaban 1 punto su EDSS confirmado a los 6 meses durante los 2 primeros años). De nuevo, las definiciones que sólo consideraban los brotes eran poco sensibles para identificar a los pacientes que progresaban durante el seguimiento.

O'Rourke et al (55), en el año 2007, evaluaron retrospectivamente una cohorte de 175 pacientes, que recibían o habían recibido tratamiento con interferón  $\beta$  durante al menos 2 años y con una mediana de seguimiento de 5 años. Utilizó como criterio de

fallo terapéutico dos definiciones basadas en brotes (criterio de la *Association of British Neurologist*: 2 brotes invalidantes/1 año y el criterio de Lyon: tasa de brotes en los 2 años previos al tratamiento  $\leq$  tasa de brotes durante el tratamiento). La progresión se definió como el empeoramiento en al menos 1 punto confirmado a los 6 meses (EDSS). Un 34% de los pacientes habían empeorado su nivel de discapacidad durante el seguimiento. Las definiciones basadas en los brotes no mostraron suficiente capacidad para predecir la progresión (sensibilidad del 23 y del 39%). En el análisis multivariante, el haber permanecido libre de brotes desde el inicio del tratamiento (OR 1.3, IC 95% 1.05-1.8,  $p < 0.05$ ) y el EDSS basal (OR 0.3, IC 95% 0.1-0.7,  $p < 0.05$ ) se identificaron como variables predictoras de discapacidad a largo plazo.

En el año 2008 Freedman et al (56), evaluaron retrospectivamente la capacidad predictiva de los criterios TOR (*Treatment Optimization Recommendations*, que 4 años antes había propuesto el *Canadian Multiple Sclerosis Working Group*), en 362 participantes del estudio PRIMS-4. Se estudió si el nivel de riesgo (alto, medio, bajo, definido según el número/gravedad de los brotes y de la progresión de la discapacidad) calculado durante el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$ , predecía la evolución de la enfermedad durante los siguientes 3 años. El análisis estadístico mostró que una mayor proporción de pacientes que presentaban un riesgo moderado o alto (18%) empeoraban su nivel de discapacidad entre los años 2 y 4 (vs el 8% con riesgo nulo o bajo,  $p < 0.05$ ). El 89% de los pacientes con un riesgo medio o alto tras el primer año de tratamiento presentaron brotes o progresión durante los siguientes 3 años.

Río et al (57), en el año 2008, evaluaron la capacidad de dos estudios con RM cerebral, realizados al inicio y tras el primer año de tratamiento con interferón, para predecir la progresión de la discapacidad durante los dos primeros años de tratamiento (incremento en al menos un punto confirmado a los 6 meses con la escala EDSS). De los 152 pacientes incluidos en el estudio y evaluados de forma prospectiva, un 16 % progresaron. No se identificaron variables demográficas, clínicas ni radiológicas que permitieran, al inicio del tratamiento, identificar a los pacientes que posteriormente

progresarían; sin embargo, tras el 1º año de tratamiento, los pacientes que a los 2 años habían progresado en su nivel de discapacidad, habían incrementado ya de forma significativa su carga lesional en secuencias T1 y T2, presentaban con mayor frecuencia lesiones activas y una mayor tasa de brotes. El análisis multivariado mostró que aquellos pacientes con más de 2 lesiones activas (nuevas, que aumentaban su tamaño o que mostraban realce tras administrar gadolinio) en la RM cerebral realizada tras el 1º año de tratamiento con interferón  $\beta$  presentaban un riesgo de progresión superior (OR de 8.3, IC 95% 3.1-21.9,  $p < 0.05$ ) con una sensibilidad, especificidad, VPP y precisión del 71, 77 y 37% respectivamente.

Durelli et al (58), también en el año 2008, evaluaron la capacidad predictiva de la actividad inflamatoria evaluada con RM (presencia de nuevas lesiones o lesiones que se realzaban con gadolinio) y de la presencia de anticuerpos anti-interferón, ambos determinados durante los primeros 6 meses de tratamiento con interferón  $\beta$ , para predecir la actividad clínica (brotes o progresión) en los siguientes 18 meses en una cohorte prospectiva de 147 pacientes. Tanto la presencia de Nabs como la de actividad por RM, de forma independiente y combinada, se asociaban a la presencia de actividad clínica durante el seguimiento (RM activa: sensibilidad 52% (34-69%), especificidad 80% (65-91%), VPN 73% (58-77%), VPP 62% (42-79%),  $p < 0.05$ . Presencia de NAb: sensibilidad 71% (45-88%), especificidad 66% (55-76%), VPN 92% (82-97%), VPP 29% (16-45%),  $p < 0.05$ ; RM activa y presencia de NAb: sensibilidad 71% (38-91%), especificidad 86% (73-94%), VPN 94% (86-98%), VPP 50% (29-70%),  $p < 0.05$ ).

En el año 2009, Río et al (59), estudiaron el valor de distintas variables de respuesta (brotes, progresión y lesiones activas por RM según las definiciones previas), evaluadas al primer año de tratamiento con interferón, para predecir el fallo terapéutico durante los siguientes dos años (progresión, definida como el incremento en al menos 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses, o nuevos brotes). Se estudiaron los datos de una cohorte prospectiva de 222 pacientes que recibían tratamiento con interferón  $\beta$  y que disponían de un seguimiento mínimo de 3 años. Al 1º año, éstos se clasificaban según la presencia de brotes, progresión (definida como el incremento en 1 punto o

más respecto al EDSS basal) o de 2 o más lesiones activas en la RM cerebral de control. Así, tras los primeros 12 meses, un paciente podía presentar 0, 1, 2 o 3 de estos marcadores y podían definirse 8 posibles grupos. Tras los primeros 12 meses, un 23, 15 y 32 % de los pacientes habían presentado brotes, progresión o acumulado 2 o más lesiones activas en la RM cerebral respectivamente. Durante el 2º y 3º año, un 37% presentó al menos 1 brote, un 22 % progresión confirmada y un 14% ambas condiciones. El análisis multivariado mostró como aquellos pacientes que presentaban los 3 marcadores positivos al primer año (OR 6.5, IC 95% 1.9-23.4,  $p < 0.05$ ), o al menos dos si uno de ellos era el criterio de RM (OR 7.1, IC 95% 1.6-33.9,  $p < 0.05$  para progresión y RM; OR 4.4, IC 95 % 1.6-12.5,  $p < 0.05$  para brotes y RM), presentaban un aumento del riesgo de progresión en los siguientes 2 años; el riesgo de progresión en el 2º y 3º año no se incrementaba de forma significativa si sólo uno de los parámetros estudiados (brotes, progresión o actividad por RM) estaba presente tras el primer año de tratamiento. Del mismo modo, el riesgo de brotes aumentaba si durante el primer año los 3 marcadores de respuesta eran positivos (OR 9.8, IC 95% 2.6-53.4,  $p < 0.05$ ) o se presentaban simultáneamente brotes y actividad por RM (OR 8.3, IC 95% 2.9-28.9,  $p < 0.05$ ). Los resultados de este trabajo dieron lugar al llamado "Río score" que permite calcular el riesgo de actividad de la enfermedad (brotes o progresión) tras el primer año de tratamiento con interferón según la presencia de 1, 2 o 3 de los factores de riesgo (Río Score 0, 1, 2 o 3, OR para 2 marcadores positivos de 5.9, IC 95% 2.5-15.6 y para 3 marcadores positivos de 13.2, IC 95% 2.9-125.7, ambos estadísticamente significativos).

Prosperini et al (60), en el año 2009, estudiaron si la actividad subclínica durante el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$ , definida por la presencia de al menos 1 lesión que mostrara realce tras la administración de gadolinio o de alguna lesión nueva en secuencias T2, se asociaba con el fallo terapéutico definido como el incremento en al menos 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses. Para ello se evaluó de forma prospectiva a una cohorte de 394 pacientes que iniciaban tratamiento con interferón  $\beta$  y que lo mantenían al menos durante 1 año. Tras un seguimiento medio de 4.8 años (DS 2.4), un 30.4 % de los pacientes habían empeorado su discapacidad de

forma significativa. El análisis multivariado identificó como factores relacionados con el riesgo de progresión: la aparición de nuevas lesiones en la RM (HR 9.6, IC 95% 3.9-23.7,  $p < 0.05$  para 1 lesión; HR 21.2, IC 95% 8.8-51.1,  $p < 0.05$  para 2 lesiones; HR 29.8, IC 95% 12.5-70.8,  $p < 0.05$  para 3 o más lesiones) y, en menor grado, la presencia de brotes durante el primer año de tratamiento (HR 2.2, IC 95% 1.3-3.7,  $p < 0.05$ ); la edad al inicio del mismo (HR 0.7, IC 95% 0.6-0.8,  $p < 0.05$ ), el nivel de discapacidad al mes 12 de tratamiento (HR 1.5, IC 95% 1.2-1.9,  $p < 0.05$ ) y la presencia de lesiones activas al inició de la terapia inmunomoduladora (HR 1.7, IC 1.1-2.8,  $p = 0.03$ ). El análisis del subgrupo de 285 pacientes que sólo habían mostrado actividad radiológica confirmó la importancia de la actividad por RM (HR 15.1, IC 95% 3.8-60.1,  $p < 0.05$  para 1 lesión; HR 38.8, IC 95% 9.6-157.1,  $p < 0.05$  para 2 lesiones; HR 44.6, IC 95% 11.2-178.1,  $p < 0.05$  para 3 o más lesiones). La presencia de nuevas lesiones en T2 mostraba una precisión para clasificar a los futuros no respondedores del 85.7% (S 91%, E 83%, VPP 71%), la presencia de lesiones que mostraban realce con gadolinio del 74.1% (S 41%, E 88%, VPP 70) y la presencia de brotes del 67 % (S 42%, E 78%, VPP 47%).

En el año 2012, Sormani et al (61), estudiaron la asociación entre el empeoramiento del grado de discapacidad a medio plazo y un marcador 'subrogado' valorado precozmente. Así, utilizando la cohorte del estudio PRISMS, evaluaron la relación entre un marcador 'subrogado', que combinaba el número de brotes y el de lesiones activas en la RM cerebral durante el primer año de tratamiento con interferón, y el empeoramiento en el grado de discapacidad valorado con la escala EDSS a los 2 años (incremento  $\geq 1$  punto confirmado a los 3 meses). El estudio mostró que el efecto del tratamiento con interferón sobre la progresión de la discapacidad a los 2 años se podía explicar completamente por el efecto del mismo sobre el número de brotes y de lesiones activas tras el primer año de tratamiento.

En el año 2013, Sormani et al (62) desarrollaron una versión simplificada del *Río Score*, el denominado *modified Río Score (mRS)*. Para ello, optimizaron el modelo predictivo trabajando sobre los datos del estudio PRISMS. El modelo final se basaba en dos marcadores: presencia de brotes (1 brote o  $\geq 2$  brotes) y de actividad por RM ( $> 4$

nuevas lesiones en secuencias T2). Así, los pacientes, tras el primer año de tratamiento, podían tener un *mRS* de 0 (0 brotes,  $\leq 4$  nuevas lesiones), 1 (1 brote y  $\leq 4$  nuevas lesiones o  $> 4$  nuevas lesiones y 0 brotes), 2 ( $\geq 2$  brotes y  $\leq 4$  nuevas lesiones o  $> 4$  nuevas lesiones y 1 brote) o 3 ( $\geq 2$  brotes y  $> 4$  nuevas lesiones). Los autores validaron este modelo en la cohorte PRISMS (*mRS* 0, 1, 2 y 3 en un 40.5, 30.7, 23.6 y 5.1 % de los pacientes) y también en la cohorte de Barcelona (*mRS* 0, 1, 2 y 3 en un 66.2, 23.4, 8.6 y 1.8 % de los pacientes). La progresión se definió como el incremento en al menos 1 punto (0.5 si el EDSS basal era  $\geq 6.0$ ) confirmado a los 3 meses en la cohorte PRISMS y a los 6 meses en la cohorte de Barcelona (Cemcat); se tomó como referencia la puntuación a los 12 meses de tratamiento. Tanto en la cohorte PRISMS (N=365) como en la de Barcelona (N=222), se identificó una asociación significativa entre el incremento en la puntuación en el *modified Río Score* al primer año de tratamiento y el aumento en la tasa de brotes y en la probabilidad de progresión durante los 3 años de seguimiento posterior. Así, los pacientes de la cohorte de Barcelona con un *mRS*  $\geq 2$  tenían un 65 % de probabilidad para progresar (HR 4.6, IC 95% 2.51-8.43,  $p < 0.05$ ) vs el 24% que presentaban los que tenían un *mRS* de 0. En la cohorte PRISMS los pacientes con un *mRS*  $\geq 2$  tenían un 50 % de probabilidad para progresar (HR 1.86, IC 1.25-2.7,  $p < 0.05$ ) vs el 32% que presentaban los que tenían un *mRS* de 0. Si se definía a los pacientes con un *mRS*  $\geq 2$  como no respondedores la sensibilidad era del 24%, la especificidad de 97%, el VPP del 83% y la precisión diagnóstica del 69%.

En el año 2014, Prosperini et al (63), evaluaron el umbral óptimo de actividad por RM tras el primer año de tratamiento con IFN para definir un posible fallo terapéutico (progresión en 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses, 1.5 si la puntuación basal era 0, o brotes). Para ello estudiaron una cohorte de pacientes que iniciaban tratamiento con interferón  $\beta$ , cuya duración de la enfermedad era menor de 5 años, que se sometían a sendos estudios con RM cerebral, al inicio del tratamiento y tras los primeros 12 meses, y que disponían de un seguimiento de al menos 5 años. Se analizaron los datos de 370 pacientes. Un 51.9% presentaron 1 o más brotes y un 17.8% experimentaron una progresión sostenida del EDSS al final del seguimiento

(entre el 2º y 4º año). Se evaluó la capacidad de distintos criterios de actividad por RM al primer año de tratamiento ( $\geq 1$  o  $\geq 2$  lesión/es que realizaba con gadolinio,  $\geq 1$ , 2 o 3 nuevas lesiones en T2, y una variable que combinaba ambas:  $\geq 1$  lesión que realizaba con gadolinio o  $\geq 2$  nuevas lesiones en T2). El criterio: presencia  $\geq 1$  lesión que realizaba con gadolinio o  $\geq 2$  nuevas lesiones en T2 en la RM tras el 1º año de tratamiento con interferón  $\beta$ , mostraba una sensibilidad del 61%, una especificidad del 83%, un VPP del 81% y una precisión del 70% para identificar a los pacientes que presentarían una mala respuesta. Posteriormente, se evaluó la utilidad de éste y de otros criterios de fallo terapéutico (aplicados tras el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$ ) para identificar a los pacientes que presentarán progresión de su discapacidad o brotes entre el 2º y 4º año. Los criterios evaluados, además de los antes mencionados, fueron los criterios de Río (originales y modificados), los criterios EMA ( $\geq 1$  brote y  $\geq 9$  lesiones en T2 o  $\geq 1$  lesión con realce tras administrar gadolinio tras los 12 primeros meses de tratamiento con interferón  $\beta$ ), los criterios de la agencia reguladora italiana ( $\geq 2$  brotes o  $\geq 1$  brote con secuela y  $\geq 9$  lesiones en T2 o  $\geq 1$  lesión con realce tras administrar gadolinio tras los 12 primeros meses de tratamiento con interferón  $\beta$ ) o combinaciones de  $\geq 1$  brote con los distintos criterios de RM. Tras el análisis estadístico concluyeron que los criterios de RM propuestos en la primera parte de su análisis son capaces de identificar, de manera similar a los criterios EMA (referencia para el estudio), a los pacientes con más riesgo de presentar una mala evolución en el periodo de seguimiento (HR 3.69, IC 95% 2.5-5.4, para brotes y 6.02, IC 95% 2.8-12.5, para progresión para los no respondedores al 1ª año según criterios EMA; HR 3.15, IC 95% 2.1-4.5, para brotes y 5.31, IC 95% 2.5-11, para progresión para los no respondedores al 1ª año según criterios RM, todos estadísticamente significativos).

Por último, mencionar los resultados de 2 meta-análisis sobre respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ . En el primero de ellos (64) que incluye variables clínicas y por RM se concluye que los criterios con mayor precisión diagnóstica son la presencia de nuevas lesiones en secuencias potenciadas en T2 y presentar un río Score  $\geq 2$ . En el segundo (65), que analiza sólo criterios basados en RM, se concluye que presentar  $\geq 2$  lesiones nuevas en secuencias potenciadas en T2 o  $\geq 1$  lesión con realce tras administrar

gadolinio incrementan de forma significativa el riesgo de brotes y/o progresión en el futuro.

## ESCALAS DE DISCAPACIDAD

En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS), describió un sistema para clasificar el impacto de las enfermedades que distingue entre deficiencia (*impairment*), discapacidad (*disability*) y minusvalía (*handicap*). La deficiencia se define como la pérdida de la estructura o función normal de un órgano o sistema causada por una enfermedad. La discapacidad es la consecuencia de estas alteraciones en la función que se considera normal para un individuo. La minusvalía es la desventaja que la discapacidad genera en un individuo determinado y que le impide el desarrollo de un rol que es normal en su caso (66).

Los sistemas o instrumentos de medida, de forma general, son un conjunto de elementos que nos permiten asignar un valor numérico a una determinada dimensión de un objeto o ser, o clasificarlo en una determinada categoría. Los sistemas de medida de discapacidad en esclerosis múltiple son importantes no solo para cuantificar de una forma reglada el grado de discapacidad, sino también para poder realizar el seguimiento de la enfermedad o evaluar el impacto de un tratamiento en un paciente.

La utilidad de los instrumentos de medida se evalúa según 3 propiedades:

Validez: es la capacidad de un instrumento de medida para medir aquello para lo que ha sido diseñado.

Sensibilidad al cambio: es la capacidad de un instrumento de medida para detectar cambios clínicamente significativos en el constructo a lo largo del tiempo.

Fiabilidad: es el grado de estabilidad conseguido en los resultados cuando se repite una medición en condiciones idénticas, es decir el grado con el que un instrumento de medida mide con precisión, sin error.

Las escalas de discapacidad más extendidas en la valoración de los pacientes con esclerosis múltiple son el *Expanded Disability Severity Score* (EDSS) el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), y la *Scripps Neurologic Rating Scale* (NRS).

Teniendo en cuenta que éstas tienen un papel central en la presente tesis, desarrollare la evidencia existente sobre su validez, sensibilidad y fiabilidad (EDSS, MSFC).

### ***Expanded Disability Severity Score (EDSS)***

La escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (*expanded disability status scale*, EDSS) fue introducida por éste en 1983 como una mejora a la versión previa propuesta por el mismo en 1955 (*Disability Status Scale*, DSS) y modificada posteriormente en 1961 y 1965 (67,68). La escala DSS fue concebida para evaluar la eficacia de la isoniacida como tratamiento de la EM. Constaba inicialmente de 11 grados que comenzaban en 0 (exploración normal) y finalizaban en 10 (muerte por esclerosis múltiple). La puntuación se basaba en los hallazgos en la exploración neurológica y en la capacidad de marcha. En 1961 y 1965 se definieron e integraron los sistemas funcionales y, en el año 1983, se “expandió” la escala, duplicando el número de escalones entre las puntuaciones de 1 y 9 (ambos inclusive) para mejorar una, ya entonces, criticada falta de sensibilidad al cambio. La escala EDSS consta pues de 20 niveles que se inician en una puntuación de 0, se continúa con el 1 (presencia de signos en la exploración de uno de los sistemas funcionales) y, a partir de ahí, en tramos de 0.5 puntos, va graduando la discapacidad hasta alcanzar el 10. Se trata pues de una escala cuantitativa y discreta. En general, a aquellos pacientes que mantienen una capacidad de marcha por encima de los 500 metros, sin precisar apoyos ni descanso, les corresponde una puntuación por debajo de 4.0, según los hallazgos que presenten en la exploración neurológica y que se reflejarán en los distintos SF. Cuando la capacidad de marcha está restringida la puntuación se situará entre 4.0 y 5.5 según la distancia que puedan recorrer sin apoyo ni descanso. Un EDSS de 6.0 refleja la necesidad de utilizar un apoyo y de 6.5 la de dos. Una puntuación de 8.0 refleja la pérdida de la capacidad de caminar. La preservación de la función de las extremidades superiores

define los escalones entre 8.0 y 9.0, y la de las funciones bulbares los escalones entre 9.0 y 9.5. Consta de 8 sistemas funcionales (SF) que se escogieron por considerar que reflejaban el amplio espectro de la afectación clínica en la EM: función visual, troncoencefálica, piramidal, sensitiva, cerebelosa, esfinteriana, cerebral o mental y otro déficit.

La validez de la escala EDSS ha sido confirmada en varios estudios correlacionándola con otras escalas que valoran deficiencia y discapacidad. Se ha descrito una fuerte correlación con escalas como el índice de Barthel, la *Functional Independence Measure* (FIM) o la *Scripps Neurological Rating Scale* (SNRS) (69,70). La fiabilidad de la escala (variabilidad interexplorador), varía según las series y métodos utilizados. La ausencia de una definición clara para las clasificar como “ligera”, “moderada” o “grave” la afectación en los sistemas funcionales es una fuente de variabilidad interexplorador. En general, podríamos considerar que si se exige una concordancia perfecta (0 puntos de variación entre exploradores) existe una variabilidad de entre un 45 y un 69%, pero alcanza grados por encima del 80% cuando se permite un grado de variación de 1 punto(71–74). En los pacientes con niveles bajos de discapacidad (1.0-3.5) la concordancia es menor (10% si se exige una concordancia perfecta, 60% si se permite hasta 1 punto de diferencia)(75). La fiabilidad de la medida cuando se realiza por el mismo explorador es discretamente superior y también más variable en los niveles bajos de discapacidad. Este hecho, así como el carácter potencialmente reversible de algunos síntomas o signos, hacen que se hayan propuesto distintos márgenes o magnitudes de cambio en la escala para considerar un incremento como significativo. Aunque se suele considerar que un incremento en al menos 1 punto en pacientes con puntuaciones en la escala EDSS menores o iguales a 5.0 o, de 0.5 puntos para puntuaciones iguales o por encima de 5.5, es un cambio significativo, ésta no es la única definición. Además, tampoco se ha consensuado si este incremento debe confirmarse a los 3, 6 o 12 meses. La sensibilidad al cambio, sobre todo en los grados más altos de discapacidad, es baja y los cambios en la función de las extremidades superiores o en la función cognitiva repercuten poco sobre la puntuación final. Aunque en el trabajo original Kurtzke se sugería que el EDSS podía manejarse como una escala cuantitativa que sigue una distribución normal, en la mayoría de las poblaciones se

comporta como una distribución bimodal con picos en los valores de 3 y 6; además, el tiempo de permanencia media en cada escalón es desigual siendo mayor en los extremos y más corto en el intervalo 4.0-5.5. Otra de las limitaciones procede del hecho que algunas puntuaciones se obtienen del interrogatorio y no de la exploración, añadiendo más variabilidad, la que implica la subjetividad (71–75). Por otro lado, se trata de una escala muy familiar para los neurólogos, sin ninguna duda la más utilizada, fácil de obtener al basarse en información clínica y semiológica que se obtiene habitualmente en la visita de rutina y que permite transmitir rápidamente la situación funcional del paciente. El *Neurostatus* de Kappos y la *EDMUS Grading Scale* (EGS) son escalas basadas en el EDSS que intentan mejorar su fiabilidad y sensibilidad al cambio.

### **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)**

El MSFC es una escala cuantitativa y continua que incluye medidas de tres dimensiones clínicas identificadas como importantes por un grupo de expertos en EM. Su desarrollo fue consecuencia de la necesidad de disponer de una herramienta de medida que solventara algunas de las limitaciones de la escala EDSS, sobre todo la fiabilidad y la sensibilidad al cambio. En la década de los 90, con la autorización de los primeros tratamientos para la EM, se comenzó a cuestionar la existencia de grupos tratados con placebo en los ensayos clínicos, lo que implicaba la necesidad de disponer de herramientas de medida capaces de detectar diferencias más pequeñas sin necesidad de aumentar las muestras o prolongar excesivamente la duración de los estudios. Para ello, en 1994, la *National MS Society* creó un grupo de trabajo (*Outcomes Assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials*) dirigido a diseñar una guía de recomendaciones para optimizar el diseño de los ensayos clínicos y las medidas de resultados de los mismos. De su recomendación de disponer de una herramienta de medida multidimensional y sensible al cambio, se originó un segundo grupo de trabajo (*Task Force on Clinical Outcome Assessment*) cuyo objetivo fue la creación de esta nueva medida. Este grupo de expertos identificó los aspectos clínicos más relevantes que una herramienta para la valoración de la discapacidad en esclerosis múltiple debía medir: función de las extremidades inferiores, función de las extremidades superiores/mano, función cognitiva, función visual, función sensitiva, función urinaria/intestinal/sexual y

capacidad de marcha. Posteriormente identificaron las herramientas de medida disponibles para estas funciones seleccionando por su validez, sensibilidad al cambio, fiabilidad y capacidad predictiva las que finalmente se incluirían en el MSFC. A partir de los análisis estadísticos del comportamiento de las distintas variables sobre una base de datos en la que se incluyeron pacientes procedentes de múltiples ensayos clínicos y estudios de historia natural de la enfermedad, se generó el MSFC. Finalmente se desestimó utilizar medidas de la función esfinteriana, sensitiva y visual. Las variables escogidas fueron: *Timed-25-Foot Walk* (T25FW) como medida de la función de las extremidades inferiores/deambulación; *9-Hole Peg Test* (9HPT) como medida de la función de extremidades superiores/mano, y el PASAT-3'' (*Paced Auditory Serial Addition Test with a 3-second interstimulus*) para la evaluación de la función cognitiva.

El test de los 25 pies es el primer componente de la escala que debe medirse. Se calcula el tiempo invertido en caminar una distancia de 7,62 metros (25 pies). Se permite la utilización de apoyos (pe. muleta o caminador). El paciente debe recorrer la distancia caminado lo más deprisa posible, pero de forma segura. Se realizan dos medidas y el resultado final es la media de ambas. El tiempo máximo permitido es de 180sg (3 minutos). En caso de que el paciente no pueda realizar la exploración, se le asigna, por convenio, el tiempo máximo observado en la cohorte de pacientes que se esté evaluando.

El test de los 9 agujeros y bastoncillos es el segundo de los componentes de la escala que debe medirse. Se calcula el tiempo invertido en introducir 9 bastoncillos, de uno en uno, en una trama de 9 huecos y después retirarlos. Se realizan 2 mediciones con cada mano, en primer lugar con la dominante, y el resultado final es el tiempo medio. El tiempo máximo permitido para completar la prueba es de 300sg (5 minutos). En caso de que el paciente no pueda realizar la exploración, se le asigna, por convenio, el valor de 1/777.

El PASAT-3'' (*Paced Auditory Serial Addition Test with a 3-second interstimulus*) es el instrumento de medida de la función cognitiva y evalúa aspectos como la atención, la

velocidad de procesamiento de la información auditiva y la capacidad de cálculo. El resultado del mismo es el número de sumas correctas, de un total de 60, que el paciente realiza a partir de una serie de números consecutivos, separados por 3 segundos, que una grabación va reproduciendo. El paciente debe ser capaz de realizar la suma entre dos números consecutivos, comunicar el resultado al explorador y a continuación realizar una nueva suma entre el último número utilizado en la operación anterior y el siguiente de la secuencia.

Los resultados de las tres escalas se deben convertir en un Z-score. Un Z score es un número estandarizado que representa la proximidad de un resultado, en forma de desviaciones estándar, a la media de la población de referencia. La población de referencia puede ser nuestra propia muestra (características basales) o, como alternativa, pueden utilizarse los valores de la base de datos original del grupo de trabajo que elaboró el MSFC. Dado que tras realizar esta transformación todas las escalas se contabilizan en las mismas unidades, es posible realizar una medida compuesta. El MSFC es la media ponderada de los 3 Z scores; no obstante, considerando que un empeoramiento clínico se traduciría en un incremento en el tiempo invertido en el T25FW y/o en el 9 HPT y en un decremento en la puntuación en el PASAT 3, los Z scores del T25FW y 9 HPT deben ser tratados matemáticamente para que la dirección (signo) del MSFC sea congruente. El tiempo medio en el T25W se introduce como negativo. De los 4 tiempos obtenidos en el 9HPT, los dos de cada mano son promediados, se calcula el inverso y se realiza la media de los 2 inversos.

Las fórmulas para calcular las puntuaciones Z (Z scores) y el MSFC son las siguientes:

$$\text{MSFC} = (\text{Z score EESS} + \text{Z score EEII} + \text{Z score cognitivo})/3$$

*Puntuación Z para las extremidades inferiores (EEII):* - (puntuación media 25FWT paciente - puntuación media basal en el 25FWT de la población de referencia) / desviación estándar del 25FWT de la población de referencia)

*Puntuación Z para las extremidades superiores (EES):* (puntuación media (1/9HPT) paciente – puntuación media basal en el (1/9HPT) de la población de referencia) / desviación estándar del 1/9HPT de la población de referencia

*Puntuación Z para la función cognitiva:* (puntuación en el PASAT-3 del paciente - puntuación media basal en el PASAT-3 de la población de referencia) / desviación estándar del PASAT-3 de la población de referencia

A diferencia de la escala EDSS, esta escala puede aplicarse por personal técnico debidamente entrenado.

La validez de la escala MSFC ha sido confirmada en varios estudios correlacionándola con otras escalas que valoran deficiencia y discapacidad. La correlación entre el MSFC y el EDSS se ha estimado entre moderada y fuerte (-0.4 – -0.8) según las series consultadas (76–82). El componente del MSFC que mejor se correlaciona con el EDSS es el T25FW (-0.52 – -0.78) (76,78,79,83). La correlación entre el cambio del EDSS y del MSFC a lo largo de 1 año es baja (-0.24 – -0.45) (76,77,81). El empeoramiento en el EDSS se correlaciona sobre todo con el T25F(81), y el del MSFC con el 9HPT (81). Se ha descrito una buena correlación entre el MSFC y otras escalas de discapacidad o de calidad de vida como el *Sickness Impact Profile* (-0.6) y, en menor grado, -0.4 y -0.6 respectivamente, con el componente físico del SF 36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) y con el GNDS (*Guy's Neurologic Disability Scale*) (80). La validez predictiva del cambio en la puntuación del MSFC ha sido evaluada en distintos estudios. En el trabajo original (76), se estudió la validez predictiva del cambio en la puntuación en la MSFC en 1 año en un grupo de pacientes que no presentaban progresión según la escala EDSS, constatándose que el empeoramiento en el MSFC se asociaba a un OR para progresar en los siguientes 2 años de 1.6,  $p < 0.05$  (empeoramiento en 1 DS del MSFC, aumento en 1 punto en la escala EDSS si el EDSS basal era  $< 5.5$  o en 0.5 puntos si éste era  $\geq 5.5$ ); así, seleccionando aquellos pacientes que no habían progresado en su nivel de discapacidad según la escala EDSS entre la medición basal y la realizada al primer año y clasificándolos según el cambio en el MSFC, un 11.8% de aquellos que se encontraban en el quintil de cambio más bajo y un

39 % de los que se encontraban en el quintil de cambio más alto, progresaban en su nivel de discapacidad, valorado por EDSS entre el 1<sup>a</sup> y 2<sup>o</sup> año. El análisis de los datos del ensayo pivotal de interferón  $\beta$  1a intramuscular (79), aunque con varias limitaciones (pe. no hubo entrenamiento, el estudio englobó a los pacientes de ambos brazos de tratamiento), permitió establecer la capacidad del MSFC basal y del incremento del mismo durante los 2 primeros años del estudio, para predecir: el desarrollo de un EDSS > 6 (OR, IC 95 %, de 2.72 (1.42 - 5.21) para el MSFC basal y de 3.05 (1.61 - 5.78) para el cambio entre la puntuación basal y la del segundo año), el desarrollo de una forma secundariamente progresiva (OR, IC 95 %, de 2.20 (1.13 - 4.27) para el MSFC basal y de 3.86 (1.89 - 7.94) para el cambio entre la puntuación basal y la del segundo año) y el desarrollo de una atrofia cerebral grave (OR, IC 95 %, de 4.37 (1.96 - 9.71) para el MSFC basal y de 3.10 (1.45-6.62) para el cambio entre la puntuación basal y la del segundo año). Respecto a la variabilidad inter e intraexplorador, tras realizar un entrenamiento de 3 sesiones para controlar el efecto del aprendizaje, sobre todo en el 9 HPT y PASAT 3, es excelente (ICC intra e inter explorador de 0.9 entre el 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> test). Aunque algunos estudios han demostrado una moderada correlación con parámetros de RM como la carga lesional en T1/T2 (0.57/0.53) o parámetros de atrofia (0.36 para PF y -0.40 para VF), otros no lo han confirmado (78,82,84,85).

Entre las principales ventajas del MSFC podríamos destacar que se trata de una medida multidimensional, que evalúa tres dimensiones importantes de la EM (dos de las cuales no son evaluadas adecuadamente por otras escalas como la EDSS) y que se puede aplicar y puntuar de una manera normalizada, lo que minimiza las impresiones subjetivas y disminuye la variabilidad inter e intraobservador. Se trata por otro lado de una medida práctica y coste-efectiva, pudiendo ser aplicada por técnicos adecuadamente entrenados. Además, es modulable, ya que se pueden desarrollar nuevas medidas que evalúen otras dimensiones clínicas que podrían ser añadidas e incluso sustituir a las existentes (85-87)6).

Entre sus inconvenientes destacan la falta de un punto de corte bien definido para considerar un cambio como clínicamente significativo y la dificultad para comprender de una manera rápida la traducción clínica de un *Z score* o un cambio de su valor.

La tendencia actual es a considerar como significativo el cambio en al menos un 15 (MSFC 15) o un 20% (MSFC 20) de, como mínimo, una de las medidas que componen la escala, idealmente el cambio tendría que corroborarse a los 3 meses (88,89).

# HIPÓTESIS

## HIPÓTESIS

La búsqueda de marcadores precoces de respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$  en pacientes con esclerosis múltiple es fundamental para identificar a aquellos con una respuesta parcial o insuficiente. Aunque cada vez se describen más biomarcadores de respuesta al tratamiento, actualmente las decisiones se toman fundamentalmente en base a criterios clínicos y de neuroimagen. Disponer de herramientas sencillas, que nos ayuden a valorar la respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$  de forma precoz, tendría que repercutir de forma positiva en la evolución de la enfermedad a medio plazo. En este sentido, las hipótesis de trabajo que planteamos en la presente tesis son:

1. El uso de una escala de discapacidad como la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), con mayor sensibilidad al cambio que las habitualmente utilizadas, podría ser válida en la detección precoz del aumento de discapacidad tras los 12 primeros meses de tratamiento con interferón  $\beta$ .
2. La integración de la información clínica con la obtenida por técnicas de resonancia magnética convencional tras el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$ , podría permitir identificar a una mayor proporción de pacientes que no responden o presentan una respuesta parcial al tratamiento.

# OBJETIVOS

## HIPÓTESIS

1. Evaluar la sensibilidad de la escala compuesta *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) para detectar el acúmulo de discapacidad durante el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$  en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, así como su capacidad predictiva para identificar a los pacientes que presentarán una enfermedad activa en los siguientes 24 meses.
2. Evaluar la capacidad predictiva de distintos marcadores clínicos y de resonancia magnética obtenidos tras el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$ , que sean de fácil acceso y aplicación en la consulta del neurólogo, y que de forma aislada o combinada nos permitan estimar el riesgo de actividad de la enfermedad durante los siguientes dos años.

# PACIENTES Y METODOS

## PACIENTES Y METODOS

### **Pacientes:**

Para la evaluación de las hipótesis de trabajo se estudió una cohorte prospectiva de pacientes con esclerosis múltiple que, entre los años 2001 y 2009, iniciaron tratamiento con interferón  $\beta$  en el Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron. Los pacientes incluidos debían haber sido diagnosticados de una esclerosis múltiple remitente-recurrente (McDonald 2001, McDonald 2005), iniciar tratamiento con interferón  $\beta$  en cualquiera de sus presentaciones como primer fármaco inmunomodulador, completar al menos 12 meses de tratamiento con buena adherencia al mismo y disponer de un seguimiento mínimo de 3 años. Se excluyeron del estudio los pacientes afectos de formas secundariamente progresivas, así como los SCA de alto riesgo que también iniciaban tratamiento con interferón  $\beta$ . En el periodo indicado, aquellos pacientes a los que se les indicaba iniciar tratamiento con interferón  $\beta$  eran invitados a participar en el estudio. La cohorte final en la que se evaluó la sensibilidad del MSFC para detectar el acúmulo precoz de discapacidad la formaban 165 pacientes; en el estudio que valoraba la utilidad de la integración de la información clínica con la obtenida por técnicas convencionales de RM para identificar a los pacientes con riesgo de presentar una enfermedad activa, se analizó la información de 127 pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Vall d'Hebron y los pacientes incluidos firmaron un documento de consentimiento informado.

### **Evaluaciones clínicas:**

Los pacientes eran evaluados en el momento del inicio del tratamiento, a los 3 y a los 6 meses y posteriormente de forma semestral. A todos los pacientes se les informaba de que debían contactar con el Centro en caso de presentar nuevos síntomas con el objetivo de evaluar si presentaban un brote. Al inicio del estudio se recogieron los datos demográficos y de la historia de la enfermedad, como la fecha del primer brote o

el número de brotes durante los dos años previos. En todas las visitas se registró la presencia de brotes y el grado de discapacidad valorado con la escala EDSS. Al inicio del tratamiento con interferón  $\beta$  y a los 12 meses del mismo se realizaba la medida de la discapacidad con el MSFC, la determinación de ésta se realizaba el mismo día que la del EDSS. La medida del EDSS la llevaba a cabo un neurólogo con experiencia contrastada en el campo de la esclerosis múltiple y en el uso de la escala, tanto en la práctica clínica como en el marco de los ensayos clínicos; la medida del MSFC la llevaban a cabo psicólogos con experiencia contrastada en esclerosis múltiple y con la debida formación y entrenamiento en el uso de la escala. El orden de ejecución de los distintos componentes del MSFC se realizó según se define en el manual del test publicado por la *National Multiple Sclerosis Society*: en primer lugar se realizaron las 2 medidas del test de los 25 pies (Timed-25-Foot Walk, T25W), en segundo lugar el test de los 9 agujeros y bastoncillos (9-Hole Peg Test, 9HPT), realizando 2 mediciones con cada mano (en primer lugar con la dominante) y, por último, el PASAT-3'' (Paced Auditory Serial Addition Test with a 3-second interstimulus). Los 2 tiempos (en segundos) obtenidos del test de los 25 pies se promediaron; los 2 tiempos (en segundos) obtenidos con cada mano en el 9HPT se promediaron, se calculó su inverso y se realizó la media de los 2 inversos. El resultado del PASAT-3'' (número de respuestas válidas) se registró como tal.

#### ***Cálculo de los Z scores y del MSFC:***

Las fórmulas para calcular las puntuaciones Z (*Z scores*) y el MSFC son las siguientes:

*Puntuación Z para las extremidades inferiores (EEII):* - (puntuación media 25FWT paciente - puntuación media en el 25FWT basal de la población de referencia) / desviación estándar del 25FWT basal de la población de referencia)

*Puntuación Z para las extremidades superiores (EES):* (puntuación media (1/9HPT) paciente – puntuación media en el (1/9HPT) basal de la población de referencia) / desviación estándar del 1/9HPT basal de la población de referencia

*Puntuación Z para la función cognitiva:* (puntuación en el PASAT-3 del paciente - puntuación media en el PASAT-3 basal de la población de referencia) / desviación estándar del PASAT-3 basal de la población de referencia

$$\text{MSFC} = (\text{Z score EESS} + \text{Z score EEII} + \text{Z score cognitivo})/3$$

Como puede observarse, las puntuaciones obtenidas en el T25FW y en el 9HPT son transformadas matemáticamente para que la dirección (signo) del MSFC sea congruente.

La población de referencia seleccionada fue la compuesta por todos los pacientes afectados de esclerosis múltiple que iniciaban tratamiento con interferón  $\beta$  en el Cemcat durante el periodo en que se realizó el estudio. Las medias y desviaciones estándar para las distintas medidas al inicio del tratamiento se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 2. Características basales de la población de referencia para el cálculo del MSFC.

	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>
<b>T25FW</b>	6.3630	12.0874
<b>1/9HPT</b>	0.0498	0.0083
<b>PASAT 3</b>	44.06	12.747

*MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; T25FW: Timed-25-Foot Walk; 1/9HPT: 9-Hole Peg Test; PASAT 3: Paced Auditory Serial Addition Test with a 3-second interstimulus*

Así pues, finalmente el cálculo de las puntuaciones Z se realizó con las siguientes fórmulas:

$$Z \text{ EESS: } -(\text{Media } 1/9\text{HPT} - 0.0498)/0.0083$$

$$Z \text{ EEII: } -(\text{Media TWT} - 6.3630)/12.0874$$

$$Z \text{ cognitivo: } (\text{Media PASAT } 3 - 44.06)/12.747$$

### **Evaluaciones por resonancia magnética cerebral:**

Los estudios por RM se obtuvieron en un equipo de Magenton Vision Plus de 1.5T (Siemens, Erlangen, Alemania), utilizando una técnica estándar, con especial atención al correcto reposicionamiento del paciente para permitir el análisis comparativo. Los estudios fueron sólo cerebrales. Se realizaron las siguientes secuencias:

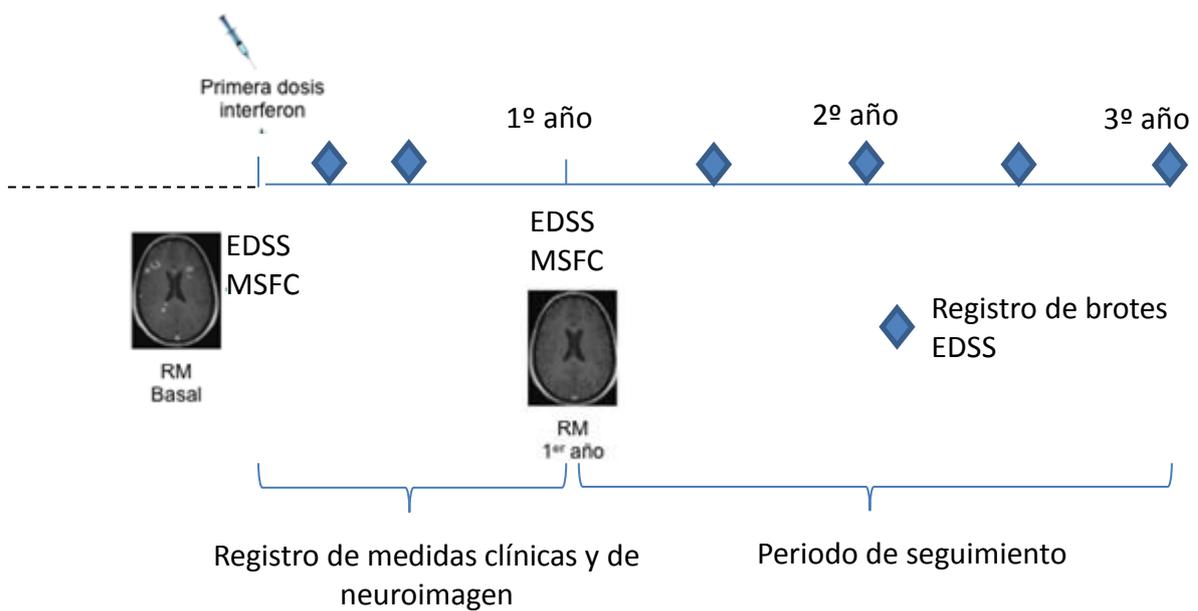
-Secuencia *spin-echo* potenciada en densidad protónica y T2 (TR 3.000 ms, TE 14-85 ms, número de excitaciones (NEX) 2).

- Secuencia *spin-echo* potenciada en T1 (TR 600 ms, TE 15 ms, NEX 2) con adquisición previa y posterior a la administración de Gadolinio (0,1 mmol/kg, obtención de la imagen tras 5 minutos).

Dado que uno de los objetivos del estudio es identificar marcadores clínicos y radiológicos de fácil acceso en la práctica clínica, se optó por incluir en el estudio 2 parámetros convencionales que reflejan la actividad inflamatoria de la enfermedad: el número de nuevas lesiones en secuencias potenciadas en T2 y la presencia de actividad inflamatoria reciente en forma de lesiones que se realzan tras la administración de gadolinio en secuencias potenciadas en T1. Un neurorradiólogo experto en el campo de la esclerosis múltiple determinó, mediante el estudio

comparativo, el número de lesiones nuevas en las secuencias potenciadas en T2 y el de lesiones que presentaban realce tras la administración de gadolinio, en los estudios realizados tras los 12 primeros meses de tratamiento con interferón. En aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con metilprednisolona por un brote de la enfermedad durante el mes 12, el estudio se retrasaba 30 días.

En el gráfico 1 se ilustra el protocolo global del estudio:



**Definiciones y variables:**

Durante el primer año de tratamiento se registró el número de brotes, el grado de discapacidad y el cambio en el mismo valorado con las escalas EDSS y MSFC. También se contabilizó el número de nuevas lesiones en secuencias T2 y el de lesiones que mostraban realce tras la administración de gadolinio.

Se consideraron las siguientes definiciones de brotes y progresión:

Brote: se define como la aparición de un nuevo síntoma, o empeoramiento de un déficit previo, atribuible a la esclerosis múltiple, que persiste durante más de 24 horas, que no puede explicarse por la coexistencia de un proceso intercurrente y que se precede de un periodo de estabilidad clínica de al menos 30 días.

Progresión confirmada de la discapacidad (EDSS): en el estudio que nos ocupa, se consideró como significativo, el incremento de un punto en la escala EDSS mantenido a los 6 meses y confirmado al finalizar los distintos periodos del estudio.

Para valorar la presencia de progresión de la discapacidad con la escala MSFC se decidió utilizar las 3 definiciones más extendidas en la literatura: cualquier empeoramiento en su valor o el empeoramiento en al menos un 15% o 20% respecto al valor basal de al menos uno de sus componentes (MSFC 15 y MSFC 20).

Para el estudio del valor predictivo de las variables de RM se decidió tomar como punto de corte, en base a estudios previos (53,57), la presencia de más de 2 lesiones activas, definiendo lesiones activas como lesiones nuevas o lesiones que muestran realce tras la administración de gadolinio. Para valorar el papel aislado de las lesiones con signos de actividad inflamatoria reciente, éstas también se incluyeron en el estudio de forma independiente a la primera definición.

La variable de respuesta principal fue la demostración de la persistencia de la actividad de la enfermedad durante los 2 años de seguimiento (12-36 meses) definida como la presencia de brotes o de progresión confirmada; también se estudió la persistencia de los brotes o el acúmulo de discapacidad de manera independiente.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS<sup>®</sup>) versión 22 y el programa R versión 2.15.2 con su plug-in para SPSS.

El nivel de significación estadística se fijó en un valor de  $p$  menor de 0,05.

Se utilizaron los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad de las distribuciones de las variables.

La cohorte fue caracterizada con distintas medidas descriptivas según el tipo de variables.

Dado que las variables del estudio no seguían una distribución normal se recurrió al test no paramétrico de Mann-Whitney para realizar el estudio comparativo de las variables cuantitativas y al de Wilcoxon al analizar los datos apareados (cambio en las medidas de discapacidad en los distintos puntos de tiempo). Para el estudio de la relación entre variables cualitativas se recurrió al test de chi cuadrado o al de Fisher.

Para la valoración de la magnitud, signo y significación de la asociación entre variables cuantitativas se utilizaron gráficos de dispersión y el análisis de correlación de Spearman.

Se realizó un análisis bivalente de las relaciones entre las distintas variables dependientes y cada una de las variables independientes, tanto a través de test de asociación como con análisis de regresión logística simple, con el objetivo de

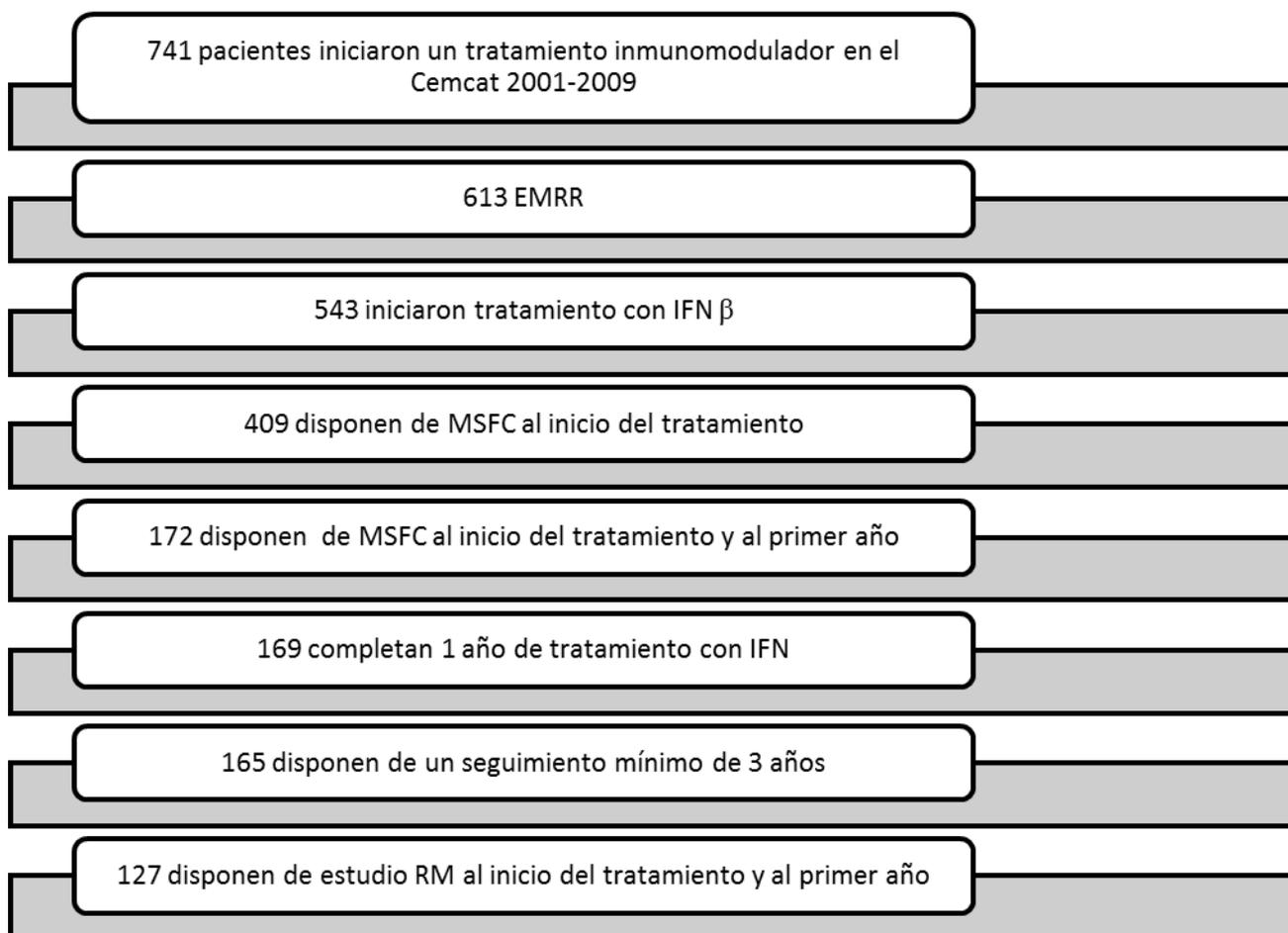
identificar posibles variables modificadoras de efecto y confusoras, así como de identificar las variables que se introducirían en el modelo de regresión logística multivariante. Para evaluar la relación y obtener a partir de los coeficientes de regresión los *odds* ratio para cada variable predictora se realizaron análisis de regresión logística multivariante utilizando métodos de introducción manual. Se recurrió la variación de Firth para la regresión logística binaria para abordar el problema de la completa o cuasi completa separación en el modelo logístico al trabajar con muestras muy pequeñas.

# RESULTADOS

## Resultados

Entre junio del año 2001 y junio del año 2009, 741 pacientes con esclerosis múltiple o con un CIS de riesgo iniciaron tratamiento inmunomodulador en el Cemcat. Seiscientos trece pacientes (82.7%) presentaban una forma remitente-recurrente, 86 (11.6%) una forma secundariamente progresiva y 42 (5.7%) un CIS de alto riesgo. De los 613 pacientes afectados de una EMRR, 543 (88.6%) recibieron interferón  $\beta$  como primer fármaco inmunomodulador. En un 75.3% de ellos (409 pacientes) se realizó la medida de la discapacidad con el MSFC y EDSS al inicio del tratamiento, la segunda determinación, a los 12 meses del inicio del mismo, se obtuvo en 172 pacientes (31.6%). De ellos, 169 completaron un año de tratamiento con interferón y 165 el seguimiento mínimo de 3 años. Para el subestudio con RM se dispuso de una cohorte de 127 pacientes. En el gráfico 2 se refleja el proceso de selección de la muestra final.

*Gráfico 2: diagrama de flujo de los pacientes de la cohorte*



El estudio comparativo de los pacientes incluidos y excluidos del análisis final reveló una mayor proporción de mujeres, así como una discreta mayor tasa de brotes, en el grupo de pacientes que fueron evaluados con el MSFC (tabla 3).

*Tabla 3. Características basales entre los pacientes incluidos y excluidos del análisis final.*

	<b><i>Pacientes incluidos en el estudio (N 172)</i></b>	<b><i>Pacientes excluidos del estudio (N 371)</i></b>	<b><i>p</i></b>
<b><i>Sexo (% mujeres)</i></b>	79.9%	66.8%	0.009
<b><i>Edad al inicio del tratamiento (media, DS)</i></b>	34.0 (9.1)	34.5 (9.4)	ns
<b><i>Tiempo de evolución de la EM al inicio del tratamiento (media, DS)</i></b>	4.0 (5.1)	4.3 (5.7)	ns
<b><i>Tasa de brotes en los 2 años previos (media, DS)</i></b>	1.7 (0.6)	1.6 (0.6)	0.045
<b><i>EDSS al inicio del tratamiento (mediana, mín., máx.)</i></b>	1.5 (0,4)	2 (0, 7.5)	ns

### **Características basales y evolución durante el primer año de tratamiento**

Un 77.6% de los pacientes eran mujeres y un 22.4% hombres. Sesenta y un pacientes (37%) recibieron tratamiento con interferón  $\beta$  1a intramuscular, 30 (18.2%) con interferón  $\beta$  1b subcutáneo y 74 (44.9%) con interferón  $\beta$  1a subcutáneo. La edad media al inicio del tratamiento era de 34 años (DS 9.2, mínimo 17, máximo 61) y la

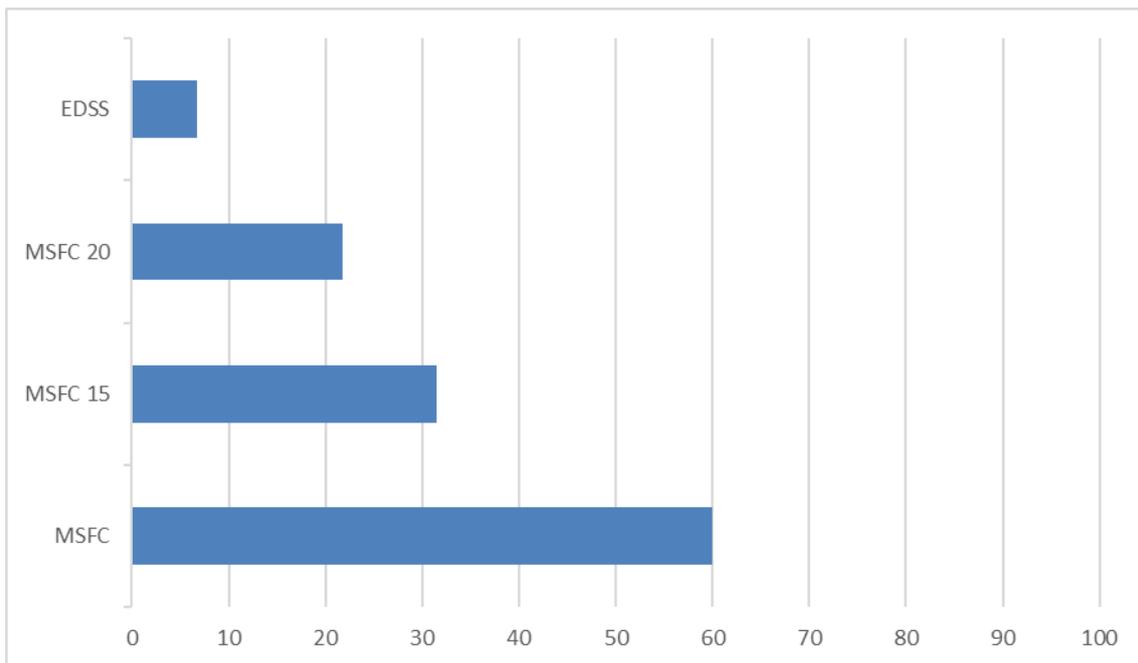
duración media de la enfermedad de 4.1 años (DS 5.1, mínimo 0, máximo 31). El seguimiento medio de esta cohorte fue 12.2 años (mínimo 3, máximo 15). El número medio de brotes en los 2 años previos al inicio del tratamiento era de 1.7 (DS 0.6, mínimo 1, máximo 5). La mediana basal del EDSS era de 2.0 (mínimo 0, máximo 4) y la puntuación media en el MSFC de 0.04 (DS 0.51); un año después, la mediana del EDSS era de 1.5 (mínimo 0, máximo 6), y la puntuación media en el MSFC de 0,14 (DS 0,54), la diferencia en el caso del MSFC era significativa (tabla 4). En la tabla 4 pueden observarse también las puntuaciones medias en los distintos componentes del MSFC. La duración media del tratamiento con interferón  $\beta$  fue de 11.6 años (mínimo 1 año, máximo 15 años). Durante el seguimiento, 10 pacientes (16.5%) abandonaron el tratamiento con interferón: 8 (10%) por ineficacia, 1 (10%) por efectos adversos y 1 (10%) por voluntad propia. La suspensión del tratamiento se produjo tras una media de 12 meses (DS 8.3, mínimo 12 meses, máximo 34 meses). De los 10 pacientes que suspendieron el tratamiento, 2 lo sustituyeron por mitoxantrona, 1 por acetato de glatirámico, 1 por natalizumab; los 5 restantes continuaron recibiendo interferón  $\beta$  cambiando su formulación (presentaciones de alta dosis y frecuencia); el paciente que abandonó voluntariamente el tratamiento continuó el seguimiento sin terapia inmunomoduladora.

*Tabla 4. Puntuaciones basales y al primer año de tratamiento con interferón  $\beta$  en las escalas EDSS, MSFC y en los distintos componentes del MSFC*

	MEDIDAS BASALES	MEDIDAS 1º AÑO	p
EDSS (mediana ,min., máx.)	2.0 (0-4)	1.5 (0-6)	0.068
MSFC (media, DS)	0,04 (0,51)	0,14 (0,54)	<0.05
T25FW (media, DS)	5,99 (1.51)	5,75 (1.61)	<0.05
9 HPT (media, DS)	20,49 (4.05)	20,03 (3.99)	<0.05
PASAT 3 (media, DS)	44,98 (11,51)	46,61 (11.27)	<0.05

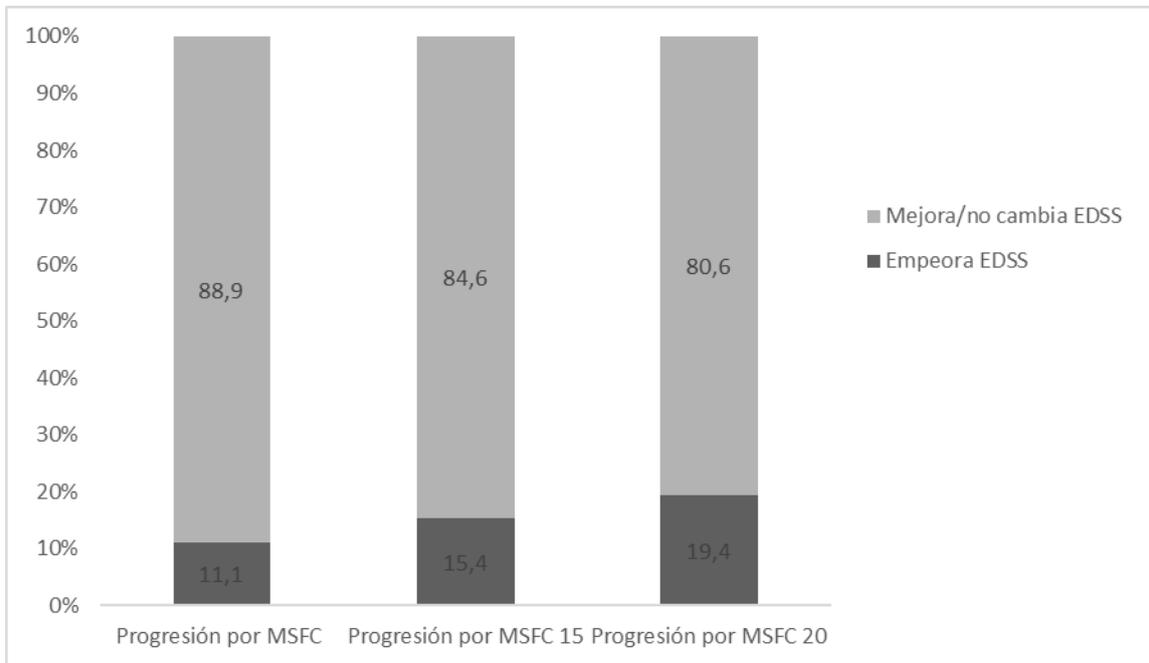
Durante el primer año de tratamiento, 32 pacientes (19.39%) presentaron al menos un brote de la enfermedad (28 pacientes presentaron 1 brote, 2 presentaron 2 brotes y, otros 2, 3 brotes). Once pacientes (6.7 %) empeoraron su puntuación en la escala EDSS de forma significativa. Cuando el grado de discapacidad se valoraba con el MSFC, 99 pacientes (60%) empeoraban su puntuación, sin embargo, si consideráramos como significativo un cambio en al menos un 15 o 20% en alguno de los componentes del MSFC, eran 52 (31.5%) y 36 (21.8%) respectivamente los pacientes que empeoraban.

En el gráfico 3 puede observarse la proporción de pacientes que empeoraron su grado de discapacidad, valorado con ambas escalas, durante el primer año de tratamiento.



*Gráfico 3: Proporción de pacientes que empeoraron su grado de discapacidad durante el primer año de tratamiento con interferón β según la escala de discapacidad utilizada.*

Un 11.1, 15.4 y 19.4% de los pacientes que progresaron en su grado de discapacidad al ser valorados con el MSFC, MSFC 15 y MSFC 20 respectivamente, empeoraron también su puntuación en la escala EDSS (gráfico 4).



*Gráfico 4: Proporción de pacientes que empeoraron su grado de discapacidad (EDSS) según la presencia de progresión definida con el MSFC.*

### **Relación entre medidas de discapacidad**

En las tablas 5 y 6 se muestran los coeficientes de correlación entre el EDSS, el MSFC y los componentes de éste en la valoración realizada al inicio del tratamiento y a los 12 meses. El EDSS muestra una correlación negativa y de intensidad débil-moderada con el MSFC, -0.31 y -0.48 en el momento del inicio del tratamiento y en la evaluación realizada a los 12 meses respectivamente. Los componentes del MSFC que mejor se correlacionan con el EDSS son el 9HPT (0.37, 0.49) y el T25FW (0.34, 0.48). El PASAT-3 muestra una correlación débil, negativa y no significativa a nivel basal (-0.11); a los 12 meses el grado de correlación mejora y alcanza la significación estadística (-0.30). Los

distintos componentes del MSFC muestran un nivel de co-variación moderado-fuerte con el MSFC, correspondiendo al 9HPT (-0.81, -0.86) los mejores coeficientes.

*Tabla 5. Correlaciones entre el MSFC, sus componentes y el EDSS al inicio del tratamiento*

	MSFC	T25FW	9 HPT	PASAT 3
EDSS	-0,31**	0,34**	0,37**	-0,11
MSFC		-0,46**	-0,81**	0,79**
TWT			0,42**	-0,26**
9 HPT				-0,35**

*Rho de Spearman. \*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).*

*Tabla 6. Correlaciones entre el MSFC, sus componentes y el EDSS a los 12 meses de tratamiento*

	MSFC	T25FW	9 HPT	PASAT 3
EDSS	-0,48**	0,48**	0,49**	-0,30**
MSFC		-0,49**	-0,86**	0,79**
T 25 FW			0,46**	-0,31**
9 HPT				-0,42**

*Rho de Spearman. \*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).*

En la tabla 7 se muestra la correlación entre el cambio en el grado de discapacidad medido con ambas escalas durante el primer año de tratamiento. La correlación entre ambas es muy baja (-0.17) y no existe asociación entre el cambio en el EDSS y en los distintos componentes del MSFC. El cambio en el 9HPT (-0,75) es el que mejor se relaciona con el cambio en el cómputo global del MSFC.

*Tabla 7. Correlaciones entre el cambio en la puntuación en el EDSS, MSFC y sus componentes a los 12 meses de tratamiento*

	Cambio EDSS	Cambio T25FW	Cambio 9 HPT	Cambio PASAT 3
Cambio MSFC	-0,17*	-0.39**	-0.75**	0.68**
Cambio EDSS		0.15	0.13	-0.15
Cambio T25FW			0.44**	-0.04
Cambio 9 HPT				-0.12

*Rho de Spearman \*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).*

### **Evolución durante la fase de seguimiento**

Durante los 2 años de la fase de seguimiento, 38 pacientes (23%) empeoraron su grado de discapacidad (EDSS). La mediana del EDSS a los 36 meses fue de 2.0 (mínimo 0, máximo 6). El cambio medio en el EDSS fue de 0.30 puntos (mediana de 0, rango: -2, 3,  $p < 0.05$ ). Cincuenta y siete pacientes (34.5%) presentaron al menos un brote de la enfermedad (38, 14, 4 y 1 pacientes presentaron respectivamente 1,2,3 o 4 brotes); la tasa media de brotes fue de 0.5 (DS 0.5). Así pues, un 46.7 % de los pacientes, presentaron actividad (brotes o progresión) durante la fase de seguimiento.

### **Evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento en función de la evolución durante el primer año de tratamiento**

Se evaluó la capacidad predictiva del cambio en el nivel de discapacidad valorado con las diferentes escalas, así como de la presencia de brotes, durante el primer año de tratamiento para identificar aquellos pacientes cuya enfermedad persistiría activa en el periodo comprendido entre los 12 y los 36 meses.

En el análisis univariado (Tabla 8), la única medida de progresión evaluada durante los 12 primeros meses que se asoció con una mayor probabilidad de progresión durante los siguientes 2 años fue el MSFC 15 (OR 2.1, IC 95 % 1.0-4.4). La presencia de brotes durante los 2 primeros años se asociaba con un mayor riesgo de brotes en el periodo de seguimiento. Ninguna de las variables compuestas (brotes o progresión durante el primer año de tratamiento) que incluían al MSFC se asoció a un incremento en el riesgo de actividad de la enfermedad durante el seguimiento (datos no mostrados).

*Tabla 8. Análisis univariado para los distintos tipos de respuesta propuestos y las variables predictoras estudiadas.*

	<i>Progresión por EDSS o brotes 12-36 meses</i>	<i>Progresión por EDSS 12-36 meses</i>	<i>Brotos 12-36 meses</i>
<i>Progresión por EDSS 0-12 meses</i>	3.2 (0.8-12.8)*	2.0 (0.5-7.0)	2.0 (0.5-7.2)
<i>Progresión por MSFC 0-12 meses</i>	0.7 (0.3-1.3)	1.0 (0.4-2.1)	0.5 (0.3-1.1)*
<i>Progresión por MSFC 15 0-12 meses</i>	1.3 (0.7-2.6)	2.1 (1.0-4.4)**	1.1 (0.5-.2.2)
<i>Progresión por MSFC 20 0-12 meses</i>	1.1 (0.5-2.4)	1.9 (0.8-4.4)*	1.1 (0.5-2.4)
<i>Brotos 0-12 meses</i>	1.8 (0.8-4.1)*	1.1 (0.4-2.8)	2.3 (1.0-5.1)**
<i>Edad al inicio del tratamiento 0-19 años</i>	1.1 (0.2-5.8)	0.6 (0.0-5.8)	0.8 (0.1-4.9)
<i>Edad al inicio del tratamiento 20-29 años</i>	1.3 (0.6-2.6)	0.6 (0.2-1.5)	1.5 (0.8-4.9)
<i>Edad al inicio del tratamiento 30-39 años</i>	0.6 (0.3-1.3)	1.4 (0.6-2.9)	0.6 (0.3-1.3)
<i>Edad al inicio del tratamiento 40-49 años</i>	1.1 (0.5-2.2)	1.1 (0.4-2.5)	0.8 (0.4-1.8)
<i>Edad al inicio del tratamiento 50-59 años</i>	1.1 (0.2-4.7)	1.1 (0.2-5.7)	1.8 (0.4-7.4)
<i>Tiempo de evolución antes del tratamiento &gt; 2 años (mediana)</i>	1.1 (0.6-2.1)	1.0 (0.5-1.9)	0.9 (0.4-2.0)
<i>Tasa de brotes anualizada antes del tratamiento &gt; 1.5 (mediana)</i>	0.9 (0.4-2.0)	1.0 (0.4-2.3)	1.5 (0.5-3.9)

*Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\*  $p < 0.05$ , \* $0.05 < p < 0.25$*

En el análisis de regresión logística multivariado (tabla 9), el MSFC 15 seguía mostrando un OR de 2.1, si bien su intervalo de confianza incluía el 1.0. La presencia de brotes durante el primer año de tratamiento se asoció de nuevo con un aumento del riesgo de presentar nuevos brotes durante el periodo de seguimiento.

Tabla 9. Análisis multivariado para los distintos tipos de respuesta propuestos y las variables predictoras estudiadas.

		<b>Periodo 12-36 meses</b>		
		Progresión por EDSS o brotes	Progresión por EDSS	Brotes
<b>Periodo 0-12 meses</b>	Progresión por EDSS	2.7 (0.7-3.7)	2.0 (0.5-7.6)	1.2 (0.4-3.6)
	Brotes	1.6 (0.7-3.7)	1.0 (0.3-2.5)	2.2 (1.0-5.0)* p 0.046
<b>Periodo 0-12 meses</b>	Progresión por MSFC	0.7 (0.3-1.3)	1.0 (0.4-2.1)	0.5 (0.3-1.1)
	Brotes	1.8 (0.8-4.1)	1.1 (0.4-2.8)	2.3 (1.0-5.1)*
<b>Periodo 0-12 meses</b>	Progresión por MSFC 15	1.3 (0.6-2.6)	2.1 (1.0-4.4)* p 0.049	1.1 (0.5-2.2)
	Brotes	1.8 (0.8-4.1)	1.1(0.4-2.7)	2.3 (1.0-5.1)*
<b>Periodo 0-12 meses</b>	Progresión por MSFC 20	1.1 (0.5-2.4)	1.9 (0.8-4.4)	1.0 (0.4-2.3)
	Brotes	1.8 (0.8-4.1)	1.0 (0.4-2.6)	2.3 (1.0-5.1)*

Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\*  $p < 0.05$

### **Evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento en función de la evolución clínica y por RM durante el primer año de tratamiento**

Ciento veintisiete pacientes incluidos en el estudio inicial completaron el protocolo de seguimiento por RM. La media de lesiones nuevas tras los 12 primeros meses de tratamiento fue de 2.9 (DS 5.1, mínimo 0, máximo 33). A nivel basal la media de

lesiones que mostraban realce tras administrar gadolinio era de 3.1 (DS 7.3, mínimo 0, máximo 60) y tras el primer año de 0.6 (DS 1.5, mínimo 0, máximo 8). A los 12 meses, 36 pacientes (28.4%) mostraban actividad inflamatoria reciente en su RM cerebral (al menos 1 lesión con realce) y 40 (31.5%) presentaban 3 o más lesiones activas (> 2 nuevas lesiones o lesiones que realzaban con gadolinio).

En la tabla 10 se muestran los resultados del análisis univariado entre las distintas variables dependientes y las variables predictoras, clínicas y por RM. En el análisis univariado, la única medida de discapacidad, medida durante el primer año, que se relaciona con la actividad de la enfermedad en los dos años siguientes es de nuevo el MSFC 15. La presencia de 2 o más lesiones activas se asocia con un mayor riesgo de actividad de la enfermedad, en forma de brotes o progresión durante el periodo de seguimiento, y ambas variables de RM, con un mayor riesgo de brotes durante el 2º y 3º año. Al realizar es estudio multivariado (tablas 11 y 12), de nuevo el cambio en el nivel de discapacidad durante el primer año vuelve a tener un papel residual o nulo en el riesgo de actividad de la enfermedad en cualquiera de las formas evaluadas. El análisis multivariado muestra una clara asociación entre la presencia de más de 2 lesiones activas en la RM realizada al 1º año de tratamiento y la actividad de la enfermedad, brotes y/o progresión, en los sucesivos 24 meses; además, también se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de nuevos brotes. La presencia en la RM cerebral realizada tras el primer año de al menos 1 lesión con realce tras la administración de contraste paramagnético, se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de presentar brotes durante el seguimiento.

*Tabla 10. Análisis univariado para los distintos tipos de respuesta propuestos y las variables predictoras estudiadas.*

	<b>Progresión por EDSS o brotes 12-36 meses</b>	<b>Progresión por EDSS 12-36 meses</b>	<b>Brotos 12-36 meses</b>
<b>Progresión por EDSS 0-12 meses</b>	3.6 (0.8-15)*	1.9 (0.8-4.4)*	1.3 (0.4-3.5)
<b>Progresión por MSFC 0-12 meses</b>	0.5 (0.2-1.0)*	0.6 (0.2-1.4)	0.4 (0.2-0.8)**
<b>Progresión por MSFC 15 0-12 meses</b>	1.7 (0.8-3.7)*	2.7 (1.1-6.7)**	1.5 (0.6-.3.2)
<b>Progresión por MSFC 20 0-12 meses</b>	1.8 (0.7-4.6)	2.8 (1.0-7.4)*	1.8 (0.7-4.5)
<b>Brotos 0-12 meses</b>	1.8 (0.7-4.2)*	1.3 (0.4-3.5)	1.9 (0.8-4.4)*
<b>≥ 1 lesión que realzan con Gd en la RM a los 12 meses</b>	2.7 (1.2-5.9)**	0.8 (0.3-2.2)	3.3 (1.5-7.3)**
<b>&gt; 2 lesiones activas en la RM a los 12 meses</b>	2.1 (0.9-4.6)*	0.9 (0.3-2.3)	2.7 (1.2-6.1)**
<b>Edad al inicio del tratamiento 0-19 años</b>	1.1 (0.1-8.7)	1.2 (0.1-12)	0.5 (0.0-5.3)
<b>Edad al inicio del tratamiento 20-29 años</b>	1.4 (0.7-3.1)	0.5 (0.1-1.3)*	1.8 (0.8-3.9)*
<b>Edad al inicio del tratamiento 30-39 años</b>	0.5 (0.2-1.1)	0.9 (0.3-2.2)	0.6 (0.3-1.4)
<b>Edad al inicio del tratamiento 40-49 años</b>	1.0 (0.4-2.3)	1.8 (0.7-4.7)*	0.6 (0.2-1.5)
<b>Edad al inicio del tratamiento 50-59 años</b>	2.4 (0.4-14)	1.9 (0.3-11)	3.0 (0.6-19)*
<b>Tiempo de evolución antes del tratamiento &gt; 2 años</b>	1.3 (0.6-2.6)	1.2 (0.5-2.8)	1.1 (0.5-2.3)
<b>Tasa de brotes antes del tratamiento &gt; 1.5 (mediana)</b>	0.8 (0.3-2.0)	1.0 (0.4-2.5)	1.5 (0.5-3.9)

Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\*  $p < 0.05$ , \*  $0.05 < p < 0.25$

Tabla 11. Análisis multivariado para los distintos tipos de respuesta evaluados y las variables predictoras estudiadas, se incluye en el modelo la presencia de lesiones con actividad inflamatoria reciente.

		<b>Progresión por EDSS o brotes 12-36 meses</b>	<b>Progresión por EDSS 12- 36 meses</b>	<b>Brotos 12-36 meses</b>
<b>Período: 0 -12 meses</b>	Progresión por EDSS	8.5 (0.9-75)	3.6 (0.7-16)	2.3 (0.5-11)
	Brotos	1.2 (0.5-3.2)	1.0 (0.3-3.2)	1.4 (0.5-.3.6)
	Lesiones con realce tras administrar Gd	1.8 (0.7-4.0)	0.7 (0.2-2.0)	2.4 (1.1-5.6)*
<b>Período: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC	0.4 (0.2-0.9)*	0.5 (0.2-1.4)	0.4 (0.1-0.8)*
	Brotos	1.6 (0.7-4.0)	1.3 (0.5-3.8)	1.6 (0.6-4.0)
	Lesiones con realce tras administrar Gd	2.0 (0.9-4.6)	0.8 (0.3-2.3)	2.7 (1.2-6.3)*
<b>Período: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC 15	1.6 (0.7-3.5)	2.5 (1.0-6.1)*	1.6 (0.7-3.6)
	Brotos	1.6 (0.6-3.9)	1.3 (0.4-3.6)	1.6 (0.6-3.9)
	Lesiones con realce tras administrar Gd	2.0 (0.9-5.5)	0.8 (0.3-2.4)	2.7 (1.2-6.0)*
<b>Período: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC 20	1.8 (0.7-4.6)	2.9 (1.0-7.8)*	1.7 (0.6-4.5)
	Brotos	1.5 (0.6-3.8)	1.2 (0.4-3.4)	1.5 (0.6-3.8)
	Lesiones con realce tras administrar Gd	2.0 (0.9-4.4)	0.8 (0.3-2.3)	2.6 (1.1-6.0)*

Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\*  $p < 0.05$

Tabla 12 Análisis multivariado para los distintos tipos de respuesta propuestos y las variables predictoras estudiadas, se incluye en el modelo la variable >2 lesiones activas en la RM realizada al 1º año de tratamiento

		<b>Progresión por EDSS o brotes 12-36 meses</b>	<b>Progresión por EDSS 12-36 meses</b>	<b>Brotos 12-36 meses</b>
<b>Periodo: 0 -12 meses</b>	Progresión por EDSS	8.2 (0.4-2.7)	3.6 (0.7-16)	2.3 (0.4-10.8)
	Brotos	1.0 (0.4-2.7)	1.0 (0.3-3.2)	1.2 (0.4-.3.1)
	> 2 lesiones activas	2.3 (1.0-5.2)*	0.7 (0.2-1.9)	2.9 (1.3-6.6)*
<b>Periodo: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC	0.4 (0.2-1.0)	0.6 (0.2-1.5)	0.4 (0.1-0.8)*
	Brotos	1.3 (0.5-3.4)	1.3 (0.4-3.8)	1.3 (0.5-3.5)
	> 2 lesiones activas	2.6 (1.1-5.8)*	0.8 (0.3-2.1)	3.2 (1.4-7.5)*
<b>Periodo: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC 15	1.8 (0.8-4.0)	2.7 (1.1-6.6)*	1.6 (0.7-3.6)
	Brotos	1.3 (0.5-3.3)	1.2 (0.4-3.6)	1.3 (0.5-3.4)
	> 2 lesiones activas	2.6 (1.1-5.9)*	0.8 (0.3-2.3)	3.2 (1.4-7.3)*
<b>Periodo: 0 -12 meses</b>	Progresión por MSFC 20	2.0 (0.7-5.2)	2.7 (1.0-7.3)*	2.1 (0.8-5.4)
	Brotos	1.2 (0.5-3.1)	1.1 (0.4-3.4)	1.2 (0.5-3.2)
	> 2 lesiones activas	2.7 (1.2-6.1)*	0.9 (0.3-2.4)	3.4 (1.5-7.7)*

Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\*  $p < 0.05$

Aunque inicialmente se había planeado desarrollar un score que incluyera el MSFC como medida de discapacidad y comparar su propiedades diagnósticas con otras escalas compuestas de respuesta al tratamiento, finalmente, teniendo en cuenta el tamaño y características de la muestra, la baja capacidad predictiva de los parámetros clínicos y los numerosos problemas de separación perfecta secundarios al bajo número de pacientes en algunos subgrupos (3 grupos con 3 pacientes, uno con 0 pacientes), se desestimó. Sí se optó por analizar la capacidad predictiva de la combinación de

distintas variables a través de la aplicación del Río Score y combinaciones simples de brotes o progresión con parámetros de actividad por RM. Se definió una variable categórica, en base a los resultados de estudios previos del mismo grupo (ver suplemento adjunto (59), que nos permitiera estudiar la capacidad predictiva de presentar un Río Score igual o superior a 2. Se generó también un Río Score específico en el que la progresión era valorada con el MSFC 15 o 20, las dos variables de progresión que habían mostrado cierta capacidad predictiva. En la tabla 13 se muestran los resultados del estudio de regresión. Un Río Score de 2 o 3 tras el primer año de tratamiento con interferón se asocia a un mayor riesgo de actividad (brotes o progresión) durante los 2 años siguientes, con un grado de relación superior al que lo hacían las variables clínicas o de RM por separado. Aunque de nuevo presenta un intervalo de confianza que incluye al 1.0 en su margen inferior, el MSFC 15 se asocia a un mayor riesgo de progresión durante el seguimiento.

Tabla 13. Análisis univariado entre los distintos tipos de respuesta propuestos a medio plazo y variables clínicas / RM combinadas durante el primer año de tratamiento.

	<b>Progresión por EDSS o brotes 12-36 meses</b>	<b>Progresión por EDSS 12-36 meses</b>	<b>Brotos 12-36 meses</b>
<b>Brotos y &gt;2 lesiones activas</b>	3.8 (1.1-12.6)*	1.4 (0.4-4.8)	3.2 (1.2-12)*
<b>Brotos y ≥ 1 lesión con realce</b>	3.5 (0.8-13)	2.3 (0.6-8.5)	3.2 (0.8-11.5)
<b>Progresión EDSS y &gt;2 lesiones activas</b>	3.3 (0.7-1.0)	1.9 (0.3-11)	9.0 (1.0-11.5)*
<b>Progresión EDSS y ≥ 1 lesión con realce</b>	3.7 (1.0-19.8)*	2.5 (0.4-1.6)	7.0 (0.7-65)
<b>Progresión MSFC 15 y &gt;2 lesiones activas</b>	3.5 (0.8-13.9)	1.4 (0.3-5.8)	3.2 (0.8-11.5)
<b>Progresión MSFC 15 y ≥ 1 lesión con realce</b>	3.0 (0.7-12.5)	0.9 (0.1-4.8)	4.2 (1.0-17.3)*
<b>Progresión MSFC 20 y &gt;2 lesiones activas</b>	2.4 (0.4-14)	0.7 (0.0-6.5)	3.5 (0.6-19)
<b>Progresión MSFC 20 y ≥ 1 lesión con realce</b>	3.0 (0.7-12.5)	0.9 (0.1-4.8)	4.2 (1.0-17)*
<b>Río Score ≥ 2</b>	4.8 (1.6-1.4)*	1.6 (0.5-4.6)	4.3 (1.5-11.4)*
<b>Río Score ≥ 2 (MSFC 15)</b>	4.7 (1.7 -12.9)*	2.3 (1.0-7.4)*	3.5 (1.4-8.9)*
<b>Río Score ≥ 2 (MSFC 20)</b>	3.6 (1.3-10.1)*	2.1 (0.7-6.0)	3.2 (0.7-6.0)

Se muestran los OR con un IC del 95 %, \*\* p < 0.05

# DISCUSIÓN

## Discusión

El tratamiento con interferón  $\beta$  sigue siendo la terapia inmunomoduladora más extendida, si bien, como se ha descrito, su eficacia es parcial. Teniendo en cuenta que afortunadamente cada vez disponemos de más opciones terapéuticas, muchas de ellas con mayor eficacia, identificar precozmente a los pacientes que presentan una respuesta mala o parcial es fundamental. Aunque cada vez se describen nuevos marcadores biológicos asociados con la respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ , que probablemente en un futuro próximo nos ayudaran a la toma de decisiones terapéuticas, actualmente la mayor parte de éstas se realizan en base a la evolución clínica y a los hallazgos en los estudios con RM. El presente trabajo tiene como objetivo principal profundizar en el estudio de posibles marcadores pronósticos de respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$  en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. En concreto, se estudia el valor predictivo de varios parámetros clínicos y radiológicos convencionales, de fácil obtención, con la intención de identificar marcadores directamente aplicables en la práctica clínica. El estudio se ha planteado desde un prisma eminentemente clínico y práctico, teniendo en cuenta fundamentalmente las herramientas con las que contamos en la atención a pacientes con esclerosis múltiple.

En este sentido sospechamos que el uso de una escala como la MSFC, que presenta como principales ventajas la integración de la función cognitiva y manual, la baja variabilidad inter/intra-observador y que se trata de una escala continua con, en principio, una mayor sensibilidad al cambio, podría ayudarnos a identificar precozmente el acúmulo de discapacidad. El MSFC puede realizarse en la consulta, puede realizarlo personal no médico entrenado y no requiere más material que un cronómetro, un tablero específico para realizar el 9HPT y una grabación con el test PASAT-3. Así pues, en la primera parte del estudio se evaluó la capacidad del MSFC para detectar precozmente el acúmulo de discapacidad, así como la capacidad predictiva del cambio en su valor tras el primer año de tratamiento para predecir la actividad de la enfermedad en los siguientes 2 años. El valor predictivo de otras variables clínicas, como la presencia de progresión basada en la escala EDSS y la

presencia de brotes, también fueron incluidas en los análisis. La correlación entre los niveles de discapacidad medidos con las escalas EDSS y MSFC fue baja-moderada, tanto a nivel basal como a los 12 meses. A diferencia de lo descrito en la literatura, en nuestra serie el componente del MSFC que mejor se correlacionó con el EDSS fue el 9HPT y no el T25FW, si bien el grado de correlación entre éstos y el EDSS fue muy similar. Este hecho probablemente se explica por las características de nuestra cohorte, compuesta por pacientes con formas remitentes-recurrentes (los pacientes afectados de formas secundariamente progresivas fueron excluidos), con una mediana de 2.0 en la escala EDSS al inicio del tratamiento (media 1.9, DS 0.7), y una duración media de la enfermedad menor a 5 años. El PASAT 3, una medida de la función cognitiva pobremente representada en el EDSS, es el componente del MSFC que mostró la peor correlación con el EDSS. La mera revisión visual de las medidas de discapacidad a nivel basal y tras los 12 primeros meses de tratamiento ya reflejan una escasa variación, tanto al evaluarla con la escala EDSS como al hacerlo con el MSFC, incluso, tras el análisis estadístico, se confirma una mejoría en el EDSS y los componentes del MSFC. Esto, en parte, y dejando de lado la posible falta de sensibilidad de las escalas, puede deberse a la remisión del déficit secundario a algún brote cercano al momento de la inclusión en algunos pacientes, a la estabilidad clínica inducida por el interferón  $\beta$  o, en el caso del MSFC por el efecto del aprendizaje en la segunda exploración. La proporción de pacientes que empeoran su nivel de discapacidad varía en función de la medida utilizada, así como del nivel de referencia en el caso del MSFC. Durante el primer año 11 pacientes (6.7 %) empeoraron 1 punto, confirmado a los 6 meses, su puntuación en la escala EDSS. Dependiendo de si consideramos significativo cualquier empeoramiento en el MSFC, o si exigimos al menos un empeoramiento de un 15 o un 20 % de alguno de sus componentes respecto a la puntuación basal, la proporción de pacientes que empeora su grado de discapacidad es de un 60, 31.5 o 21.8% respectivamente. La correlación del MSFC con sus distintos componentes es buena tanto a nivel basal como al primer año con coeficientes de correlación entre 0.4 y 0.8. La correlación entre el cambio en el grado de discapacidad valorado con las 2 escalas tras el primer año de tratamiento es despreciable; el cambio en los distintos componentes del MSFC por separado tampoco

se correlacionan con el cambio del EDSS. Un 11.1, 15.4 y 19.4 % de los pacientes que empeoran su puntuación en la escala MSFC, MSFC 15 y MSFC 20 respectivamente, presentan un empeoramiento significativo del EDSS. Respecto a la tasa de brotes, 32 pacientes (19.3%) presentaron al menos 1 brote durante el primer año de tratamiento.

Aunque la media de seguimiento de la cohorte es de 12.2 años, se consideró adecuado, en base a la necesidad de disponer de marcadores pronósticos a corto plazo y de la dificultad de interpretar los resultados una vez los pacientes cambian de tratamiento (un 16.5% durante el estudio), delimitar el periodo de observación a 2 años. Durante los 2 años de seguimiento (meses 12 al 36 desde el inicio del tratamiento), 38 pacientes (23%) empeoraron su grado de discapacidad (EDSS) en al menos 1 punto y, 57 (34.5%) presentaron al menos un brote de la enfermedad; en conjunto un 46.7% de la cohorte presentó evidencia de una enfermedad activa (brotes o progresión) durante el seguimiento. No obstante, en parte condicionado por las escasas alternativas terapéuticas en el intervalo en que se evaluó a esta cohorte (2001-2009), un 50 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento con interferón siguieron recibiendo el mismo principio activo aunque en distintas presentaciones.

El análisis estadístico se planteó para identificar qué variables clínicas recogidas durante el primer año de tratamiento podían ayudarnos a predecir una enfermedad activa en los siguientes 2 años, considerando activa la presencia de brotes o progresión, o bien la confirmación de una progresión mantenida o presencia de brotes de forma independiente. El estudio univariado sólo permitió identificar la asociación de una medida de discapacidad, el cambio en el MSFC 15, con la evolución posterior, concretamente con la progresión confirmada de la discapacidad a los 36 meses; no obstante, con un IC inferior de 1.0 (OR 2.1, IC 95% 1.0-4.4). La presencia de brotes en el primer año de tratamiento también se asoció a la persistencia de los mismos durante el seguimiento (OR 2.3, IC 95% 1.0-5.1), aunque de nuevo con un margen inferior de su IC de 1.0. Ninguna de las variables demográficas o relacionadas con la evolución previa al inicio del tratamiento se asoció a un mayor riesgo de enfermedad activa en los 2 años siguientes. En el análisis multivariado, sólo la presencia de brotes mantenía coeficientes de regresión estadísticamente significativos en el estudio de su relación con la persistencia de los mismos durante el seguimiento. El cambio en el

MSFC 15 mantuvo un coeficiente de regresión estadísticamente significativo, si bien el IC estimado para su OR incluía el 1.0 en su extremo inferior y el nivel de significación fue de 0.049. En general ni el cambio en el grado de discapacidad durante el primer año de tratamiento, valorado tanto con la escala EDSS como con el MSFC, ni la presencia de brotes durante el mismo, mostraron una asociación clara con la presencia de brotes o progresión en el periodo comprendido entre los 12 y 24 meses; la presencia de brotes durante el primer año de tratamiento de forma aislada sí se asoció a un mayor riesgo de nuevos brotes en el periodo de seguimiento.

Probablemente los resultados del estudio estén, en parte, condicionados por el tamaño de la muestra, siendo importante destacar la alta proporción de pacientes que fueron evaluados a nivel basal y que no fueron reevaluados a los 12 meses. Es difícil justificar este hecho; los problemas iniciales en la identificación de los pacientes y que las exploraciones se realizaban dentro de la agenda asistencial, con las limitaciones temporales que ello implica, pueden explicar parcialmente el número de pérdidas. Por otro lado, el propio uso de una escala poco sensible al cambio como *gold standard*, en ausencia de un marcador biológico bien definido que refleje el proceso neurodegenerativo subyacente, condiciona los estudios al respecto. Estudios previos de nuestro propio grupo sí evidenciaron una relación entre la progresión irreversible de la discapacidad durante los 2 primeros años de tratamiento con interferón y la discapacidad a los 4 (51) o a los 6 años (54). Probablemente, el haber reducido a 12 meses el periodo para definir la existencia o no de progresión precoz justifica, en gran parte, estos resultados; de hecho, la proporción de pacientes que progresaron entre los meses 12 y 36 meses fue ya del 23% (vs el 6.7% que lo hizo el primer año). En ambos, al igual que en trabajo actual, la presencia aislada de brotes presentaba una baja capacidad predictiva de la discapacidad a medio plazo. Otros estudios que contemplaron sólo la actividad clínica durante el primer año de tratamiento con interferón  $\beta$  como el de Freedman et al (56), sí describen una relación entre la actividad clínica en ese periodo y el riesgo de presentar progresión o brotes en los siguientes 3 años. No obstante, hay que destacar que en este estudio las variables predictoras eran riesgos derivados de la combinación de varios marcadores clínicos, las definiciones de progresión eran distintas y el periodo para confirmar la progresión se

prolongó 3 años. Por otro lado, el seguimiento que tuvo esta cohorte fue muy específico al tratarse de un estudio retrospectivo sobre los participantes en el ensayo PRIMS-4. En otro estudio retrospectivo, O'Rourke et al (55), utilizando una definición de fallo terapéutico basado en brotes, tampoco encontró relación entre éstos y la discapacidad a los 5 años.

En el segundo estudio se introdujeron en los análisis variables de neuroimagen. La RM es una herramienta indispensable en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple, y por ello fácilmente accesible a todos los profesionales en nuestro medio. La aparición de nuevas lesiones y la presencia de lesiones activas son dos marcadores de actividad inflamatoria que deberían ser evaluados en el seguimiento por RM de todo paciente. Por ello se decidió valorar su papel como indicador de un fallo terapéutico junto con el resto de marcadores clínicos.

Ciento veintisiete de los pacientes completaron el protocolo de seguimiento por RM. De nuevo, se optó por incluir sólo marcadores radiológicos disponibles habitualmente en la práctica clínica (recuento de nuevas lesiones o la presencia de lesiones que se realizan tras la administración de gadolinio). Basándonos en estudios previos (53), también validados por nuestro grupo (57), se decidió incluir como variables para el análisis la presencia de más de 2 lesiones activas y la de 1 o más lesiones con signos de actividad inflamatoria reciente en los estudios RM de control. Tras el primer año de tratamiento, 36 pacientes (28.4%) mostraban actividad inflamatoria reciente en la RM cerebral y un 31.5% más de 2 lesiones activas. En el análisis univariado, las variables clínicas se comportaron de forma similar en este subgrupo de pacientes. La presencia de 2 o más lesiones activas en el estudio de control se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de actividad durante el periodo de seguimiento (brotes o progresión) y de brotes de forma aislada. La presencia de al menos una lesión activa se asoció con un mayor riesgo de brotes en los 2 siguientes años, aunque no mostró relación con las variables que incluían la progresión. Con el modelo ajustado, el MSFC 15 y MSFC 20 mostraron un OR de 2.5 (1.0-6.1) y 2.9 (1.0-2.8) en relación al riesgo empeorar el nivel de discapacidad en los siguientes 2 años, si bien, de nuevo el IC incluía el 1. Aunque estudios previos de nuestro grupo consiguieron demostrar una relación entre la presencia de más de 2 lesiones activas y el acúmulo precoz de discapacidad (59) hay

que considerar que la progresión se valoró desde el inicio del tratamiento (no desde el mes 12) y que ya durante el primer año la proporción de pacientes con progresión era mayor (16%). Otros estudios como el de Prosperini (60), sí consiguieron demostrar la capacidad de la presencia de nuevas lesiones en los estudios RM de control para identificar a aquellos pacientes que empeorarían su grado de discapacidad si bien en su cohorte la media de seguimiento para poder confirmar la progresión fue de 4.8 años y la proporción de pacientes que empeoraron su EDSS fue mayor (30.4%). Los resultados del estudio actual no hacen más que poner de nuevo de manifiesto la limitada visión de la actividad de la enfermedad que obtendremos si nuestros únicos marcadores de respuesta son clínicos. Gracias a la alta sensibilidad de la RM para identificar la actividad inflamatoria “subclínica”, más frecuente que la sintomática, ésta consigue identificar mejor que los marcadores clínicos a los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento inmunomodulador. A pesar de ello, la valoración de la actividad de la enfermedad exclusivamente con la RM cerebral también presenta limitaciones, por ejemplo, la presencia de actividad inflamatoria a nivel medular podría no reflejarse a nivel cerebral pero sí manifestarse como brotes o progresión de la discapacidad; por otro lado, aunque se recomienda realizar el estudio basal una vez iniciado el tratamiento (90), incluso a los 6 meses del inicio del mismo, la mayor parte de los estudios con RM se realizan antes del inicio del tratamiento con interferón con lo que el valor de las nuevas lesiones puede ser relativo. El siguiente paso lógico fue evaluar si combinando los marcadores clínicos y por RM mejorábamos la capacidad de identificar a los pacientes con mala respuesta. En este sentido, y a pesar que el desarrollo del Río score se fundamentó en esta misma cohorte (59,62), se desestimó intentar realizar un estudio similar, incluyendo el MSFC como medida de discapacidad, por el tamaño y características de la muestra, por la baja capacidad predictiva de los parámetros clínicos y los numerosos problemas de separación perfecta con modelos de difícil interpretación que nos encontramos. No obstante, para valorar el posible papel de las variables combinadas, se decidió aplicar el Río Score aunque con la limitación de no poder definir el peso específico de cada combinación así como combinaciones simples de variables clínicas y de RM. El análisis de regresión mostró que presentar un Río Score de 2 o superior tras el primer año de tratamiento

con interferón  $\beta$  se asociaba a un mayor riesgo de presentar brotes o progresión durante los 2 siguientes años, así como de continuar presentando brotes. El aumento del riesgo era superior al modelo que no consideraba la combinación de variables como factor pronóstico. Merece la pena destacar que, aunque la incorporación del MSFC para valorar la progresión no aumentó el OR que se obtuvo con el *Río Score* habitual, de nuevo, la inclusión del MSFC mostró una asociación con el aumento de riesgo de progresión en los 2 años posteriores si bien, como en el resto del estudio, el IC incluía el 1.0. La validez de estos hallazgos tendrían que confirmarse aumentando la muestra.

**Limitaciones del estudio:** Existen varias limitaciones que tendrían que considerarse a la hora de interpretar los resultados de la presente tesis. La primera es que se trata de un estudio observacional que no cuenta con un grupo control por lo que no podemos ponderar qué parámetros de los estudiados son debidos a la historia natural de la enfermedad e independientes de la respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ . En segundo lugar, el trabajar con escalas clínicas como el EDSS, con la inherente variabilidad inter e intra explorador, más aún en una gran Unidad como la nuestra donde a lo largo de los años distintos neurólogos evalúan a los pacientes, es una fuente indiscutible de variabilidad en las medidas. A pesar de haber realizado la medida del MSFC ciñéndonos a las indicaciones del manual, está bien demostrado el efecto del aprendizaje y del entrenamiento sobre los resultados. Se ha sugerido que este efecto puede ser controlado realizando al menos una, algunos autores recomiendan hasta 3 en distintos días, evaluación completa antes de recoger la medida definitiva. Por último, también condicionado por el hecho de que todas las medidas se han realizado como parte del seguimiento habitual de los pacientes, no todos los estudios con RM se han realizado dentro de estrictas ventanas temporales pudiendo existir un desajuste o desfase entre el inicio del tratamiento y los estudios con RM. La principal consecuencia es, obviamente, la dificultad para atribuir la presencia de nuevas lesiones a un fallo terapéutico o al acúmulo de las mismas durante la terapia inmunomoduladora.



# CONCLUSIONES

## Conclusiones

1. El MSFC no ha demostrado una mayor sensibilidad que el EDSS para identificar el incremento precoz de la discapacidad durante el primer año de tratamiento con interferón. La utilidad del MSFC 15 es cuestionable y se precisaría aumentar la muestra para definir su valor.
2. La RM cerebral tiene un papel central en la valoración de la respuesta al tratamiento, tanto por sí sola como asociada a las variables clínicas. Su inclusión en la toma de decisiones terapéuticas mejora de forma evidente la sensibilidad para identificar a los pacientes que presentarán una mala respuesta o una respuesta parcial al tratamiento con interferón  $\beta$ .
3. Las variables compuestas (clínicas y por RM) mejoran la capacidad predictiva de las variables clínicas o radiológicas de forma independiente.

# MATERIAL COMPLEMENTARIO

# BIBLIOGRAFÍA

1. Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler*. 2013 Feb;19(2):245–8.
2. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler*. 2007 Mar;13(2):262–4.
3. Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1–2):70–5.
4. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):372–6.
5. Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *J Neurol Sci*. 2003 Dec 15;216(1):89–93.
6. Hillert J, Olerup O. HLA and MS. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2426–7.
7. Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet*. 1998 Aug;7(8):1229–34.
8. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353–60.
9. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263–73.
10. Sundström P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nyström L, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2277–82.
11. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e16149.
12. Backhaus I, Mannocci A, Lemmens PHHM, La Torre G. Smoking as a risk factor for developing Multiple Sclerosis: A meta-analysis of observational studies. *Clin Ter*. 2016 Jun;167(3):82–92.
13. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1458–65.

14. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):306–14.
15. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901–21.
16. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol.* 2014 Jun;27(3):271–8.
17. Comabella M, Houry SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012 Jan;142(1):2–8.
18. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):157–69.
19. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863–74.
20. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006 Sep 26;67(6):968–72.
21. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2014 Jan;85(1):67–75.
22. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.* 2009 Dec;5(12):672–82.
23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278–86.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227–31.
25. 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):121–7.
26. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the ‘McDonald Criteria’. *Ann Neurol.* 2005 Dec;58(6):840–6.
27. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292–302.

28. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- $\beta$  in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011 Jun 1;25(6):491–502.
29. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24.
30. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S3-9.
31. Paty DW, Li DK, UBC MS/MRI Study Group and IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S10-15.
32. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1277–85.
33. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler*. 1995 Jun;1(2):118–35.
34. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1628–36.
35. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):679–86.
36. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology*. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S16-24.
37. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):813–7.
38. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293–303.
39. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.

40. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705–16.
41. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098–107.
42. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087–97.
43. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
44. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911–23.
45. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1870–80.
46. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):802–12.
47. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.
48. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
49. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819–28.
50. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829–39.
51. Río J, Nos C, Tintoré M, Borrás C, Galán I, Comabella M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol*. 2002 Oct;52(4):400–6.
52. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2):184–9.

53. Rudick RA, Lee J-C, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2004 Oct;56(4):548–55.
54. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):344–52.
55. O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Apr;13(3):336–42.
56. Freedman MS, Forrester FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1234–41.
57. Río J, Rovira A, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 May;14(4):479–84.
58. Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, et al. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008 Jun;79(6):646–51.
59. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):848–53.
60. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1202–9.
61. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Nov 1;77(18):1684–90.
62. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605–12.
63. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(5):566–76.
64. Río J, Ruiz-Peña JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Feb 15;361:158–67.
65. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon- $\beta$ : is there a role for MRI? *Neurology*. 2014 Jan 21;82(3):248–54.
66. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. WHO. [cited 2016 Jul 20]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
67. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955 Aug;5(8):580–3.

68. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
69. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*. 2000 May;123 ( Pt 5):1027–40.
70. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Jan;122 ( Pt 1):141–59.
71. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology*. 1990 Jun;40(6):971–5.
72. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):746–8.
73. Francis DA, Bain P, Swan AV, Hughes RA. An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1991 Mar;48(3):299–301.
74. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung H-P, et al. European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004 Dec;251(12):1472–80.
75. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):859–63.
76. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;122 ( Pt 5):871–82.
77. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, et al. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1324–30.
78. Ciccarelli O, Brex PA, Thompson AJ, Miller DH. Disability and lesion load in MS: a reassessment with MS functional composite score and 3D fast FLAIR. *J Neurol*. 2002 Jan;249(1):18–24.
79. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):679–87.
80. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol*. 2000 Sep;57(9):1319–24.

81. Hoogervorst EL, van Winsen LM, Eikelenboom MJ, Kalkers NF, Uitdehaag BM, Polman CH. Comparisons of patient self-report, neurologic examination, and functional impairment in MS. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):934–7.
82. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, van Walderveen MA, Bot JC, Adèr HJ, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1253–8.
83. Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RH, Killestein J, Adèr HJ, Barkhof F, et al. MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1233–9.
84. Kalkers NF, Bergers L, de Groot V, Lazeron RH, van Walderveen MA, Uitdehaag BM, et al. Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2):215–9.
85. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R, NMSS MSFC Task Force. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler*. 2012 Aug;18(8):1074–80.
86. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
87. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):467–76.
88. Bosma LV a. E, Kragt JJ, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):862–7.
89. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*. 2009 Aug;15(8):984–97.
90. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015 Oct;11(10):597–606.