

El interferón-beta 1a en el tratamiento de la esclerosis múltiple con curso remitente-recurrente. Primera descripción en una población mexicana

C. León^a, A. Violante^a, N. Arriada^a, H.R. Santana^b, T. Corona^a

INTERFERON-BETA 1A IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS.
FIRST REPORT OF A MEXICAN POPULATION

Summary. Objective. We present the results of a prospective and a longitudinal study of IFN- β 1a (Rebif) in the treatment of Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS). Patients and methods. Twenty five patients were included, all of them fulfilled the diagnostic criteria proposed by Poser, had a clinical evolution of at least 2 years, had 2 to 3 acute attacks of MS in the 12 months preceding study entry and an EDSS < 5.5. Six patients were excluded from the trial, one because of anaphylactic shock, 2 progressed to the chronic form and 3 decided not to continue in the study. These patients were considered as treatment failures and represented 24% of the participants entering the trial. The remaining 19 patients (mean age 29.8, 74% females) completed 2-year follow-up. The mean time of disease duration was 48.8 months. Six million units of IFN- β 1a were applied thrice weekly, in 8 patients (42%) dosage reduction to 6 millions units twice a week was necessary because of leukopenia or elevation in liver enzymes. Results. In the year before treatment with IFN- β 1a patients had 2.7 ± 0.93 acute attacks, after treatment the mean number of acute attacks per year was reduced to 1.94 ± 2.39 (28.9% reduction). When analyzed by gender there was a 62.9% reduction in acute episodes per year in women and a 27.7% reduction in men ($p < 0.05$). The most frequent side effects were fatigue, headache, local skin reactions, depressed mood, myalgia, weight variations and somnolence. A few patients developed leukopenia, anemia or elevated liver enzymes. In 31.25% of the patients there was an increase in the number of lesions on MRI, in 31.25% there was a reduction in the number of lesions and in 37.5% no change was noted. Conclusion. The best-tolerated dose of IFN- β 1a was 12 million units/week in women and 18 million units/week in men. [REV NEUROL 2000; 31: 1019-22] [<http://www.revneurolog.com/3111/j111019.pdf>]

Key words. Gender. Interferon-beta 1a. Mexican. Multiple sclerosis. Population. Report.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica descrita inicialmente en el siglo XIX [1], la cual es de gran importancia debido a su frecuencia, cronicidad y predilección por las personas en edades jóvenes. Su fisiopatología es incierta, pero se ha propuesto un mecanismo de tipo autoinmune con factores víricos, ambientales y genéticos asociados a la misma [2-6]. Su curso y presentación clínica son variables [7-11] y su tratamiento actual se ha centrado en la modificación de su historia natural [12-16]. Los interferones se conocieron inicialmente debido a la capacidad de los mismos de restringir la duplicación vírica en cultivos celulares [17]. Posteriormente se describió su capacidad inmunomoduladora, la cual se considera relacionada con una inhibición de la proliferación de los linfocitos T y con una disminución de la capacidad de presentación de antígenos. La reducción en la actividad de citocinas proinflamatorias tales como el IFN- γ y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) determina las propiedades antiinflamatorias de los interferones, a lo cual se suma una interferencia con la migración de leucocitos

hacia el SNC relacionada con la moléculas ICAM-1, VCAM-1 y VL-4, así como una disminución de la producción de metaloproteínas de la matriz extracelular. Todo lo anterior se vincula con una disminución de la respuesta inmune que se ha propuesto como mecanismo causal fundamental en la EM [17-22]. Varios estudios han demostrado la utilidad de los interferones beta (IFN- β) en el tratamiento de la EM que cursa con recaídas y remisiones. El resultado del tratamiento ha sido una disminución en la frecuencia y gravedad de los ataques, así como también una disminución en la identificación de nuevas lesiones en los estudios mediante imágenes por resonancia magnética (RM) [23-31].

El objetivo del presente trabajo ha sido el de evaluar la eficacia y seguridad del IFN- β en una población mexicana. Llevamos a su conclusión un estudio prospectivo acerca del uso del IFN- β 1a (Rebif) en el tratamiento de pacientes de EM con curso clínico dado por exacerbaciones y remisiones, en la clínica de EM del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó un total de 25 pacientes, con edades comprendidas entre 15 y 45 años y con diagnóstico de EM según los criterios de Poser [32]. Los pacientes había sido diagnosticados de EM por lo menos hacía dos años y habían presentado de dos a tres ataques en el año previo al estudio. Todos los pacientes tenían una puntuación igual o inferior a 5,5 en la Expanded Disability Status Scale (EDSS) [33] y habían permanecido estables, sin tratamiento esteroideo, durante los 30 días previos a la inclusión en el estudio. Los pacientes que progresaron hacia la forma crónica de la EM, o

Recibido: 30.05.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 17.07.00.

^a Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

^b Universidad Autónoma del Estado de México. México.

Correspondencia: Dra. Teresa Corona. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Colonia la Fama, CP 14269 Ciudad de México, México. Fax: 56 06 45 32. E-mail: teresacv@liceaga.facmed.unam.mx

Financiamiento: Serono de México.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

los que presentaban alguna otra enfermedad sistémica, fueron excluidos del estudio.

Se informó a los pacientes acerca de los riesgos y beneficios potenciales de la administración de IFN- β 1a y se les solicitó por escrito su consentimiento informado.

Método

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo de la evolución clínica y el grado de incapacidad antes, durante y después del tratamiento con IFN- β 1a (Rebif). Se llevó a cabo un seguimiento de dos años de duración, con visitas mensuales registradas por dos neurólogos diferentes, durante las cuales se obtuvo información basada, sobre todo, en los síntomas de los pacientes y en la puntuación de la EDSS. Se obtuvieron muestras de sangre de forma periódica, recuentos hemáticos de celularidad y pruebas de función hepática. Se realizó RM antes y después de completar el protocolo del estudio. Se administraron 6 millones de unidades de IFN- β 1a por vía subcutánea, tres veces a la semana. La dosis de IFN- β 1a se disminuyó a 12 millones de unidades semanales en ocho pacientes (42%) debido a pruebas funcionales alteradas o disminución en el número de leucocitos. Se realizaron comparaciones de los estudios de RM realizados antes y después del tratamiento, siguiendo los criterios de Paty [34]. Las lesiones observadas en la RM se clasificaron como tipo I (menos de 3 mm de diámetro), tipo II (de 3 a 6 mm de diámetro), tipo III (más de 6 mm de diámetro) y tipo IV (aquellas que se evidencian mediante el uso de gadolinio). También se tomó nota de la localización (periventriculares, subcorticales, troncoencefálicas y medulares) [35].

Análisis estadístico

La frecuencia de los distintos parámetros analizados se obtuvieron de acuerdo con el género. Se empleó la prueba de Pearson para correlacionar los resultados y la prueba de ANOVA para estimar diferencias significativas. Una $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De los 25 pacientes incluidos en el estudio inicialmente, se excluyó a uno debido a la presentación de un choque anafiláctico, después de haber llevado 6 meses de tratamiento [36], dos pacientes progresaron hacia la forma crónica y tres decidieron no continuar el estudio. Estos pacientes fueron considerados como fracasos terapéuticos y representaron un 24% del número total de participantes. El resto del grupo de estudio (19 pacientes) estuvo compuesto por 14 mujeres (74%) y 5 varones (26%), con una relación mujeres/varones de 2,8:1. La edad media fue de $29,85 \pm 6,7$ años (un intervalo de 15 hasta 45). Las puntuaciones iniciales de la EDSS fueron de $2,14 \pm 1,2$ para el sexo femenino y $4 \pm 1,4$ para el masculino, con una diferencia significativa entre ambos sexos. La duración media de la enfermedad fue de $48,84 \pm 50,6$ meses.

La cifra media del número de ataques durante los 12 meses previos a la inclusión en el estudio fue de $2,7 \pm 0,93$, en comparación con una media de $1,94 \pm 2,39$ durante el tiempo del estudio (una reducción de un 28,93%, $p < 0,05$). Al comparar ambos sexos entre sí, se observó una disminución de la cifra media del número de ataques desde $2,78 \pm 0,97$ hasta $1,03 \pm 1,27$, en tanto que en el sexo masculino la disminución fue de $1,8 \pm 0,44$ a $1,3 \pm 0,9$. Esto representa una disminución del 62,94% para el grupo de las mujeres en comparación con un 27,77% para el grupo de los hombres. Durante los ataques agudos, antes de la administración del IFN- β 1a, la media de la puntuación máxima en la EDSS fue de $4,05 \pm 1,48$, en tanto que durante el período de tratamiento la misma disminuyó a $2,84 \pm 2,01$, diferencia ésta que fue estadísticamente significativa. La progresión hacia grados de incapacidad fue mínima para el grupo en general, de acuerdo con la EDSS, sin diferencia entre los sexos.

Los síntomas relacionados con la administración de IFN- β 1a se describen en la tabla. El más frecuente fue la cefalea, que afectó a 18 pacientes (94,7%), seguido de reacciones locales ligeras y bien toleradas en 8 pacientes (42,1%). Seis pacientes (31,6%) presentaron depresión y mialgias, dos (10,5%) aumentaron de peso y 1 (5,3%) sufrió de somnolencia. Un paciente (5,3%) presentó fiebre, mareos y osteocondritis. No hubo diferencia entre sexos en la presentación de estos síntomas.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyeron ligera dismi-

Tabla. Síntomas asociados con la administración del IFN- β 1a.

Síntomas	Número	Porcentaje
Fatiga	18	(94,7)
Cefalea	10	(52,6)
Reacción local	8	(42,1)
Mialgia	6	(31,6)
Depresión	6	(31,6)
Síntomas tipo gripe	4	(21,1)
Pérdida de peso	2	(10,5)
Náuseas	2	(10,5)
Somnolencia	2	(10,5)
Aumento de peso	1	(5,3)
Fiebre	1	(5,3)
Mareos	1	(5,3)
Osteocondritis	1	(5,3)

nación en el recuento de leucocitos (cifras no menores de $3,0 \times 10^9/L$), el cual regresó a la normalidad después de reducir la dosis de IFN- β 1a de 18 millones a 12 millones de unidades por semana. Esta anomalía fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres. Sólo un paciente presentó alteraciones en las pruebas hepáticas, dadas por un incremento de menos de dos veces la cifra normal para las enzimas hepáticas. Éstas regresaron a la normalidad después de reducir la dosis de IFN- β 1a.

No se observó diferencia entre la puntuación máxima en la EDSS durante los ataques agudos y la puntuación final. Excepto para la leucopenia ligera, no se observó correlación entre la dosis del IFN- β 1a y los efectos adversos. Se compararon las RM de los pacientes antes de comenzar el tratamiento y después de completar el protocolo de la investigación. Antes del tratamiento, los pacientes presentaban $5,06 \pm 5,23$ lesiones tipo I; $2,5 \pm 3,38$ lesiones tipo II; $4,93 \pm 6,37$ lesiones tipo III, y $1,12 \pm 2,72$ lesiones tipo IV. Al final del período de estudio, los pacientes tenían $5,75 \pm 4,91$ lesiones tipo I; $1,62 \pm 2,08$ lesiones tipo II; $4,75 \pm 5,15$ lesiones tipo III, y $1,56 \pm 3,07$ lesiones tipo IV. Encontramos que en un 31,25% de los pacientes se incrementó el número de lesiones en la RM, en el 37,5% no se observó modificación en dicho número y en el 31,25% se observó una reducción en el número de lesiones.

DISCUSIÓN

Se había informado previamente que el IFN- β 1a es útil en el tratamiento de la EM debido a que disminuye la progresión de la enfermedad. El mismo reduce la frecuencia y gravedad de los ataques en pacientes con la forma caracterizada por recaídas y remisiones. Dicho tratamiento mejora la puntuación en las escalas de incapacidad así como el cuadro lesional determinado mediante los estudios de RM en estos pacientes [23,29,30]. En nuestro estudio encontramos una reducción importante en el número de ataques por año en los pacientes que recibieron IFN- β 1a. Estos resultados son similares a los comunicados por Pozilli [26], aunque la reducción observada en nuestro estudio fue de un 28,93% en comparación con un 60% en la serie de dichos autores. Al analizar los resultados según el sexo, encontramos una importante diferencia entre la respuesta observada

en el sexo femenino (disminución de un 62,4% en el número de ataques agudos por año) y en el masculino (una reducción de un 27,7%), con una $p < 0,05$. Una diferencia similar a ésta no ha sido informada previamente en la literatura. Las mujeres son más susceptibles a padecer de enfermedades autoinmunes. Esto podría estar vinculado a posibles efectos hormonales, debido a la íntima interacción anatómica y fisiológica que se da entre los sistemas endocrinos, inmunológico y nervioso. Es un hecho establecido que las hormonas sexuales toman parte, no sólo en el ciclo menstrual y la reproducción, sino también en funciones neurotróficas del axón y la mielina, en la modulación de la neurotransmisión y en el proceso de formación de la sinapsis, así como en funciones cognitivas y en la coordinación del movimiento [37,38]. Obviamente, estas funciones hormonales no fueron abordadas en el presente estudio pero deben estudiarse en investigaciones futuras. Al analizar la gravedad de la enfermedad, se observó una tendencia no significativa hacia la incapacidad, según se reflejó en la puntuación de la EDSS al final del período estudiado. En el estudio realizado por Jacobs et al [31], se informó de una disminución en la progresión hacia la incapacidad en un 21,9% de los pacientes. En nuestra serie, un 31,25% de los pacientes mejoró su puntuación en la EDSS. Al comparar las RM basales y postratamiento se observó una mejoría de un 68,75%. En un 31,5% de los pacientes, en quienes se observó una disminución en el número de lesiones, se observó una reducción del tamaño de las lesiones sólo en un 39,97%. Esta cifra es baja en comparación con un 80% comunicado

previamente [25]. No hubo diferencia en cuanto al tamaño, localización o el tipo de lesión.

Se observó una buena tolerancia del tratamiento con IFN- β 1a. Los efectos secundarios fueron ligeros y disminuyeron o desaparecieron al reducir la dosis del IFN- β 1a. Los mismos fueron similares a los observados en la literatura mundial, aunque la frecuencia de presentación fue diferente. En un 42% de los casos se ha informado de síntomas del tipo gripe, fiebre en un 21%, cefalea en un 26% y fatiga en un 15%; en el presente estudio encontramos una frecuencia del 21,1%, 1%, 52,6% y 4,7%, respectivamente. Sólo un paciente masculino presentó leucopenia, en comparación con seis pacientes del sexo femenino. Esta diferencia no había sido comunicada con anterioridad, pero la misma no influyó en el resultado final. La dosis de IFN- β 1a mejor tolerada fue de 12 millones de unidades por semana en las mujeres y 18 millones de unidades por semana en los hombres. Observamos el primer caso de ataque anafiláctico vinculado al uso de IFN- β 1a, el cual se presentó en una mujer joven [36]. El tratamiento con IFN- β 1a fue en general bien tolerado por la población mexicana estudiada. Los efectos secundarios fueron ligeros y respondieron adecuadamente a una reducción de la dosis, lo cual permitió la administración a largo plazo del medicamento.

Los períodos de seguimiento en este tipo de estudios deben ser prolongados para observar los efectos a largo plazo del tratamiento con IFN- β 1a sobre el curso clínico de la forma de EM con recaídas y remisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández O, Fernández E. Esclerosis múltiple una enfermedad relativamente frecuente en España. Málaga: Fundación Española de Esclerosis Múltiple; 1997.
- Hogancamp WE, Rodríguez M, Weinshenker BG. The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 871-8.
- Ibsen SN, Clausen J. A repetitive DNA sequence 5' to the human myelin basic protein gene may be linked to MS in Danes. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 236-40.
- Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroscience Res* 1996; 45: 322-33.
- Irmbaum G. Stress proteins their role in the normal central nervous system and in disease states, especially multiple sclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17: 107-18.
- Reider AT, Amason BGW. Immunology of multiple sclerosis. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Koetsier JC, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 3. Amsterdam: Elsevier Science; 1985. p. 337-95.
- González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.
- Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurologia* 1996; 11: 170-3.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographical base study predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-28.
- Simnad V, Pisani D, Rose J. Multiple sclerosis presenting as transverse myelopathy: clinical and MRI features. *Neurology* 1997; 48: 65-73.
- Niebler G, Harris T, Davis T, Roos K. Fulminant multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1547-51.
- Rudick R, Cohen J, Weinstock-Guttman B, Kinkel R, Ransohoff R. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1604-11.
- Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 350: 261.
- Wolinsky J. Copolymer 1: a most reasonable alternative therapy for early relapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. *Neurology* 1995; 45: 1245-7.
- Tselis A, Lisak R. Multiple sclerosis. Therapeutic update. *Arch Neurol* 1999; 56: 277-80.
- Salmon P, Cotonec JY, Galazka A, Abdul-Ahad A, Darragh A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon-beta in healthy male volunteers. *HJ Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 759-64.
- Panitch HS. Interferons in multiple sclerosis: a review of the evidence. *Drugs* 1992; 44: 946-62.
- Panitch HS, Folus JS, Johnson KP. Recombinant beta-beta interferon inhibits gamma interferon production in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 41: 219.
- Miller A, Lanir N, Shapiro S, Rvel M, Honigman S, Kinarty A, et al. Immunoregulatory effects of interferon-beta and interacting cytokines on human vascular endothelial cells: implications for multiple sclerosis autoimmune diseases. *J Neuroimmunol* 1996; 64: 151-61.
- Borden EC, Hogan TF, Voelkel JG. Comparative antiproliferative activity in vitro of natural interferons alpha and beta for diploid transformed human cells. *Cancer Res* 1982; 42: 4889-953.
- Yong W, Chabot s, Stuve O, Williams M. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 682-742.
- Anonymous. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Med Lett Drugs Ther* 1993; 35: 61-2.
- The IFN-beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- Erickson BJ, Noseworthy J. Value of magnetic resonance imaging in assessing efficacy in clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1080-9.
- Miller D, Grossman R, Reingold C, McFarland H. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
- Pozilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Gasperini G, Bozzao A, Millefirini E, et al. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 251-8.
- Kaposs L, Stadt D, Ratzka M, Keill W, Scheiderbanger-Grygier S, Heitzer T, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1988; 30: 299-302.
- Johnson K, Knobler R, Greenstein J, Panitch H, Lublin F, Marcus S, et al. Recombinant human beta interferon treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 1): 261.

29. Bryant RG, Lester CC, Mendelson D, Grad J, Szczepaniak L. Consequences of magnetic relaxation coupling. Society of Magnetic Resonance in Medicine. San Francisco, 1991. [Abstract 81].
30. Continuum, demyelinating and immune diseases. Program of the American Academy of Neurology.
31. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
32. Poser ChM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
34. Paty DW, Li DK. The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
35. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freide W, Flooh E, Payer F, Lechner H. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 905-9.
36. Corona T, León C, Ostrosky L. Severe anaphylaxis with recombinant interferon beta. *Neurology* 1999; 52: 425
37. Corona T, León C, Ruiz JL. Pearls and pitfalls of interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurología* 1999; 4: 467-8.
38. Coyle P. Hormonal effects on the immune system: basic and clinical issues in multiple sclerosis. *Sclerosis Research. ACTRIMS* 1998. Montreal, Canada.

EL INTERFERÓN-BETA 1A EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON CURSO REMITENTE-RECURRENTE. PRIMERA DESCRIPCIÓN EN UNA POBLACIÓN MEXICANA

Resumen. Objetivo. Presentamos los resultados de un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo acerca del tratamiento con interferón-**b** 1a (Rebif) de la forma de esclerosis múltiple (EM) que cursa con recaídas y remisiones en pacientes mexicanos. Pacientes y métodos. Se incluyó en el tratamiento a un grupo de 25 pacientes, todos cumplían con los criterios diagnósticos de Poser, tenían una evolución clínica de al menos dos años, habían presentado 2 o 3 ataques agudos de EM en los 12 meses que precedieron a la inclusión en el estudio y tenían una puntuación de <5,5 en la EDSS. Se excluyeron seis pacientes, uno debido a un choque anafiláctico, dos que progresaron hacia la forma crónica y tres que decidieron no continuar en el estudio. Estos pacientes fueron considerados como fracasos terapéuticos y representaron un 24% del total de pacientes incorporados al estudio. Los restantes 19 pacientes (edad media 29,8, 74% del sexo femenino) completaron un seguimiento durante dos años. La duración media de la enfermedad fue de 48,8 meses. Se administraron 6 millones de unidades de IFN-**b** 1a, tres veces por semana, en ocho pacientes (42%); se requirió una reducción de la dosis a 6 millones de unidades, dos veces por semana, debido a leucopenia o a una elevación en los valores de las enzimas hepáticas. Resultados. En el año que precedió al tratamiento con IFN-**b** 1a los pacientes presentaron un número de ataques agudos igual a $2,7 \pm 0,93$, después del tratamiento la cifra media de ataques agudos por año se redujo a $1,94 \pm 2,39$ (un reducción del 28,9%). Cuando se realizó un análisis según el sexo se observó una reducción del 62,9% en el número de ataques agudos por año en las mujeres y una reducción del 27,7% en los hombres ($p < 0,05$). Los efectos colaterales adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea, reacciones cutáneas locales, estados depresivos, mialgia, variaciones en el peso corporal y somnolencia. Unos pocos pacientes desarrollaron leucopenia, anemia o elevación de las enzimas hepáticas. En un 31,25% de los pacientes se observó un incremento en el número de lesiones según la RM, en un 31,25% ocurrió una reducción en el número de lesiones y en un 37,5% no se notó variación. Conclusión. La dosis de IFN-**b** 1a mejor tolerada fue de 12 millones de unidades/semana en las mujeres y 18 millones unidades/semana en los hombres. [REV NEUROL 2000; 31: 1019 -22] [<http://www.revneurolog.com/3111/j111019.pdf>]

Palabras clave. Esclerosis múltiple. Género. Informe. Interferón-beta 1a. Mexico. Población.

O INTERFERÃO-BETA 1A NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA COM CURSO REMITENTE-RECURRENTE. PRIMEIRA DESCRIÇÃO NUMA POPULAÇÃO MEXICANA.

Resumo. Objetivo. Apresentamos os resultados de um estudo prospectivo, longitudinal e comparativo sobre o tratamento com interferão-**b** 1a (Rebif) da forma de esclerose múltipla (EM) que cursa com recaídas e remissões, em doentes mexicanos. Doentes e métodos. Incluiu-se no tratamento um grupo de 25 doentes, todos cumpriam os critérios de Poser, tinham uma evolução clínica de pelo menos dois anos, tinham tido 2 ou 3 episódios agudos de EM nos 12 meses anteriores à inclusão no estudo e tinham uma pontuação <5,5 da EDSS. Foram excluídos seis doentes, um devido a choque anafilático, dois por progredirem para a forma crónica e três que decidiram não continuar no estudo. Estes doentes foram considerados fracassos terapêuticos e representaram 24% do total de doentes incluídos no estudo. Os restantes 19 doentes (idade média 29,8, 74% do sexo feminino) foram seguidos durante dois anos. A duração média da doença foi de 48,8 meses. Foram administradas 6 milhões de unidades de IFN-**b** 1a, três vezes por semana, em oito doentes (42%), foi necessário reduzir a dose para 6 milhões de unidades, duas vezes por semana, devido à leucopenia e à elevação dos valores das enzimas hepáticas. Resultados. No ano anterior ao tratamento com IFN-**b** 1a, os doentes apresentaram um número de episódios agudos igual a $2,7 \pm 0,93$; após o tratamento, o valor médio de episódios agudos por ano reduziu para $1,94 \pm 2,39$ (uma redução de 28,9%). Quando se realizou uma análise segundo o sexo, observou-se uma redução de 62,9% no número de ataques por ano nas mulheres e uma redução de 27,7% nos homens ($p < 0,05$). Os efeitos colaterais adversos mais frequentes foram: fadiga, cefaleia, reacções cutâneas locais, estados depressivos, mialgia, alterações do peso corporal e sonolência. Alguns (poucos) doentes desenvolveram leucopenia, anemia ou elevação das enzimas hepáticas. Em 31,25% dos doentes observou-se um incremento no número de lesões demonstradas por RM, em 31,25% houve uma redução do número de lesões e em 37,5% não se observou qualquer alteração. Conclusão. A dose de IFN-**b** 1a melhor tolerada foi a de 12 milhões de unidades/semana nas mulheres e 18 milhões unidades/semana nos homens. [REV NEUROL 2000; 31: 1019 -22] [<http://www.revneurolog.com/3111/j111019.pdf>]

Palavras chave. Esclerose múltipla. Género. Informação. Interferão-beta 1a. Mexico. População.