

Experiencia del tratamiento con interferón- β en la esclerosis múltiple en Galicia

J. Romero-López^a, M. Seijo-Martínez^b, V. Del Campo^a, M.C. Amigo-Jorrín^b, M. Arias^c, J.A. Cortés-Laiño^d, D. Dapena-Bolaño^e, F.J. López-González^f, J.R. Lorenzo-González^g, M. Marín-Sánchez^h, D. Muñoz-Garcíaⁱ, G. Ozaita-Arteche^j, J.M. Prieto^e

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH INTERFERON BETA IN GALICIA

Summary. Objective. To analyze the experience in daily clinical practice of interferon-beta (IFN- β) treatment in relapsing-remitting (RR) and secondary progressive (SP) multiple sclerosis (MS) in Galicia (Spain). Patients and methods. Patients with RR-MS and SP-MS treated with IFN- β 1a and 1b between 1995 and December/2000, analyzing demographic and clinical data. Results. 313 patients were included, with a mean age of 38,2 years. A total of 296 patients (94,6%) were clinically defined MS and 17 (5,4%) were laboratory supported (Poser criteria); 84,6% of the patients were RR and 15,4% were SP. The mean duration of the disease prior to treatment was 7,06 years. Betaferon[®] was used in 52,4% patients (115 RR-MS and 47 SP-MS), Avonex[®] in 26% and Rebif[®] in 21,6%. Relapse rate was reduced in 68,8% for the RR-MS for Betaferon-treated patients, 73,3% for Avonex treated and 35,7% for Rebif-treated patients. Betaferon reduced relapse rate in 50% for SP-MS. The global EDSS remained stable during IFN- β treatment. During treatment, 33% of Betaferon, 60,5% of Avonex and 54,5% of Rebif-treated patients remained relapse-free. Treatment was suspended in 12,9% of Betaferon, 6,2% of Avonex, and 3% Rebif-treated patients. The most frequent causes of treatment suspension were increase in disability and in relapse count. Conclusions. The present study supports the benefits of IFN- β treatment in RR MS and SP MS in daily clinical practice, with reduction in relapses count and discapacity, good over-all tolerance and low incidence of serious adverse side-effects. [REV NEUROL 2003; 37: 1001-4]

Key words. Galicia. Immunology. Interferon-beta. Multiple sclerosis. Therapeutics.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos patogénicos de la esclerosis múltiple (EM) son, en gran medida, desconocidos. Existe un consenso general acerca de su posible origen inmunológico, con factores ambientales y genéticos implicados en su etiología.

La terapia inmunomoduladora con interferón- β (IFN- β) ha modificado positivamente la evolución natural de la EM, tanto en la forma remitente-recidivante (RR) como secundaria progresiva (SP) [1-3].

El IFN- β 1b recombinante fue aprobado en el año 1993 por la FDA (del inglés *Food and Drugs Administration*) de EE. UU. En España, se introdujo en 1995 para el tratamiento de la forma RR de la EM. En 1998, se aprobaron dos IFN- β 1a para el tratamiento de la forma RR, y en el año 1999 se aceptó la indicación de tratamiento de la forma SP con IFN- β 1b.

A mediados del año 1995, el Ministerio de Sanidad español aprobó un protocolo para el tratamiento de pacientes con EM en su forma RR con IFN- β 1b, que se basa en los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos [1]. Posteriormente, este protocolo se utilizó para el uso del IFN- β 1a, así como para la forma SP.

Recibido: 22.09.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 10.11.03.

^a Servicio de Neurología. Hospital do Meixoeiro. Vigo. ^b Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ^c Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Conxo. ^d Servicio de Neurología. Hospital Xeral. Lugo. ^e Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. ^f Servicio de Neurología. Hospital de Ferrol. El Ferrol. ^g POVISA. Vigo. ^h Servicio de Neurología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. ⁱ Servicio de Neurología. Hospital Xeral. Vigo. ^j Servicio de Neurología. Hospital Cristal Piñor. Orense. España.

Correspondencia: Dr. Manuel Seijo-Martínez. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. E-36001 Pontevedra. Fax: +34 986 807 052. E-mail: mseijom@meditex.es.

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

Las diferentes comunidades autónomas del estado español han aceptado este protocolo y su control por comisiones mixtas de especialistas y autoridades sanitarias, y es de obligado cumplimiento para solicitar la inclusión en el tratamiento con IFN- β .

El objetivo de este estudio es conocer nuestra experiencia en la práctica clínica diaria del tratamiento de la EM en sus formas RR y SP con IFN- β en Galicia, desde el año 1995 hasta el 2000.

PACIENTES Y MÉTODOS

El tratamiento de todos los pacientes incluidos en este estudio lo había aprobado el Comité de Esclerosis Múltiple del SERGAS (Servicio Galego de Saúde), de acuerdo con el protocolo para el tratamiento de la EM con IFN- β .

Los pacientes iniciaron el tratamiento con IFN- β en el año 1995 hasta diciembre del año 2000. Los pacientes los controlaba su neurólogo al inicio del tratamiento, a los tres meses y regularmente a intervalos de seis meses, según la indicación del protocolo.

A todos los pacientes se les aplicó de forma retrospectiva un cuestionario que recogía datos demográficos e información clínica antes del tratamiento, que incluía: fecha del primer brote y fecha de diagnóstico de la EM y su forma clínica según los criterios de Poser, sistema funcional afectado durante el primer brote, y número de brotes en los dos años previos al tratamiento con IFN- β . Asimismo, se recabó información sobre la forma clínica al inicio del tratamiento, el número de brotes durante el tratamiento con IFN- β , la evolución de la EDSS (del inglés *Expanded Disability Status Scale*) [4], el paso de la forma RR a SP, los efectos adversos y la causa de retirada o cambio del interferón.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el SPSS-PC (versión 6.0), mediante estadística descriptiva y análisis bivariado y multivariado con regresión logística.

RESULTADOS

Se trató con IFN- β a un total de 313 pacientes afectados de EM, desde el año 1995 hasta diciembre de 2000, en Galicia. Todos ellos se incluyeron en este estudio.

De los pacientes, 207 fueron mujeres y 106 hombres (M:H, 2:1), y la media de edad al inicio del tratamiento fue de 36,4 años para las mujeres y 39 años para

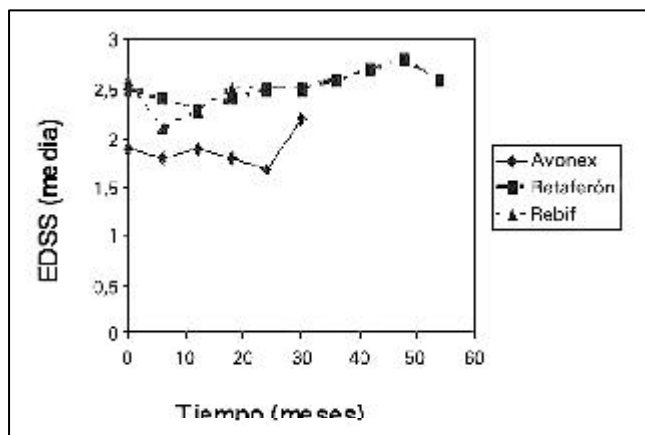


Figura 1. Cambios en la EDSS en función del tipo de interferón, para la EM RR.

los hombres. El 50,1% de los pacientes procedían de las provincias del sur (Pontevedra y Orense) y el 49,9% de las provincias del norte (La Coruña y Lugo).

Un total de 296 pacientes (94,6%) presentó una EM clínicamente definida (categoría A de Poser) y 17 (5,4%) con soporte de laboratorio (categoría B de Poser). El sistema más afectado al comienzo de la enfermedad fue el piramidal (49,2% de los casos), el sensitivo, (24,9%), el visual-óptico (24%), el tronco cerebral (18,8%) y el cerebelo (14,1%). Al inicio del tratamiento con IFN-β, la forma clínica RR afectaba al 84,6% de los pacientes, y el 15,4% eran de la forma SP.

La media de duración de la enfermedad antes del tratamiento fue de 84,8 meses (7,06 años) y el número medio de brotes en los dos años previos fue de 2,9 (3,1 para la forma RR y 1,8 para la forma SP).

El Betaferón® (IFN-β 1b) se administró en las dosis estándares de 8 MUI SC en días alternos al 52,4% de los pacientes (163 pacientes: 115 forma RR y 47 forma SP). El Avonex® (IFN-β 1a) en dosis de 6 MUIIM semanales, se administró al 26% (81 pacientes) y el Rebif® (IFN-β 1a) en dosis de 22mg (6 MUI) SC, tres veces a la semana, se indicó al 21,6% (67 pacientes). La media de duración del tratamiento fue de 2,7 años para el Betaferón, de 1,7 años para el Avonex y de 1,3 años para el Rebif.

Evolución de la EDSS

La media de la EDSS al inicio del tratamiento fue de 2,5 puntos y se mantuvo estable a lo largo del tratamiento en el conjunto de los casos, para la forma RR. La forma SP partía de una EDSS más elevada (cerca de cinco puntos), y presentó más fluctuaciones, con una tendencia al alza. Esta forma tuvo menor tiempo de tratamiento, dado que la indicación de tratamiento con IFN-β 1b para la forma SP se aceptó casi cuatro años después que para la forma RR.

Cuando se analiza la evolución de la EDSS por grupo de interferón, se observa que se mantiene estable con los tres interferones a lo largo de todo el período de tratamiento, con un leve repunte en el grupo del Avonex, no significativo dado el escaso número de pacientes que habían completado los 30 meses de tratamiento (Fig. 1).

Brotos

El porcentaje de pacientes que permanecieron libres de brotes a lo largo del tratamiento fue del 33% para el grupo de Betaferón, del 60,5% para el grupo del Avonex, y del 54,5% para el Rebif.

La tasa anual de brotes durante el tratamiento mostró una reducción del 68,8% ($p < 0,0001$) para la forma RR, y un 50% ($p < 0,0001$) para la forma SP en el grupo de pacientes de Betaferón. En el grupo del Avonex, la tasa anual de brotes se redujo un 73,3% ($p < 0,0001$) y se redujo un 35,7% ($p < 0,0001$) en el grupo de Rebif (Figs. 2, 3 y 4).

Evolución de la forma RR a SP

La evolución de la forma RR a SP fue del 16,7% en el grupo del Betaferón, del 5,1% en el de Avonex y del 0% en el grupo del Rebif (Fig. 5). Con el objetivo de determinar las variables que influyen en el paso de la forma RR a SP, se realizó un estudio de regresión logística, donde se introdujeron las siguientes variables: edad de inicio de la enfermedad, sexo, tiempo desde el primer brote hasta el inicio del tratamiento, número de sistemas afectados en

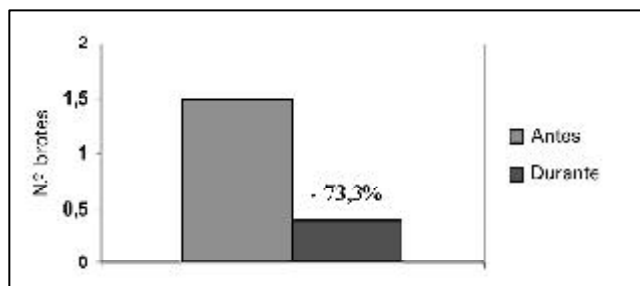


Figura 2. Tasa anual de brotes antes y durante el tratamiento con Avonex.

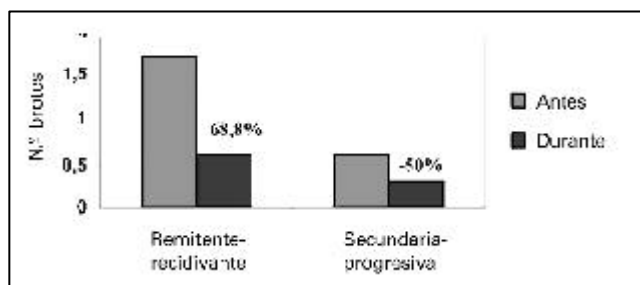


Figura 3. Tasa anual de brotes antes y durante el tratamiento con Betaferón.

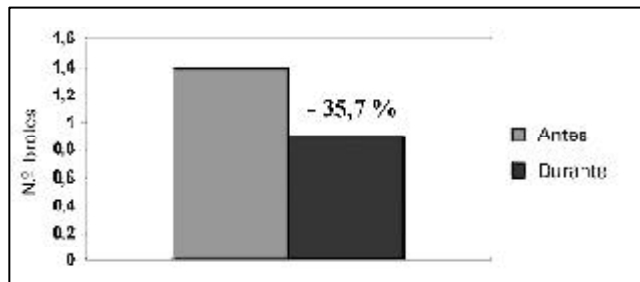


Figura 4. Tasa anual de brotes antes y durante el tratamiento con Rebif.

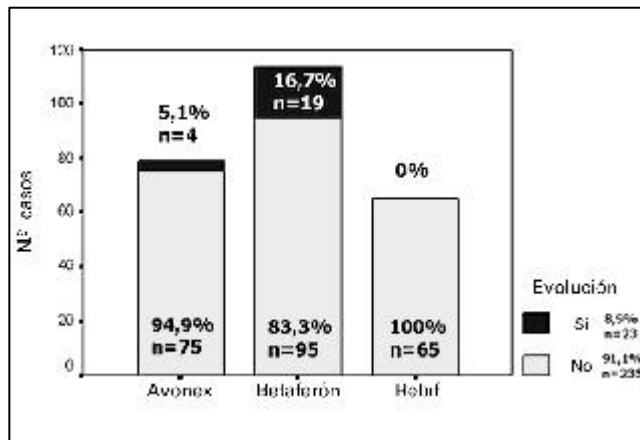


Figura 5. Evolución de las formas RR a SP según el tipo de interferón.

el primer brote, puntuación de la EDSS inicial, tipo de interferón administrado y tiempo de tratamiento; se observó que la EDSS inicial es la única variable predictora de mala evolución (OR = 1,6; IC 95%: 1,2-2,2).

Efectos adversos, retirada y cambios de interferón

Para el total de los pacientes, el síndrome pseudogripal y la reacción local en el área de inyección fueron los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con interferón, seguidos por la depresión y la leucopenia (Tabla I). El grupo del Betaferón presentó efectos adversos en el 69% de los casos,

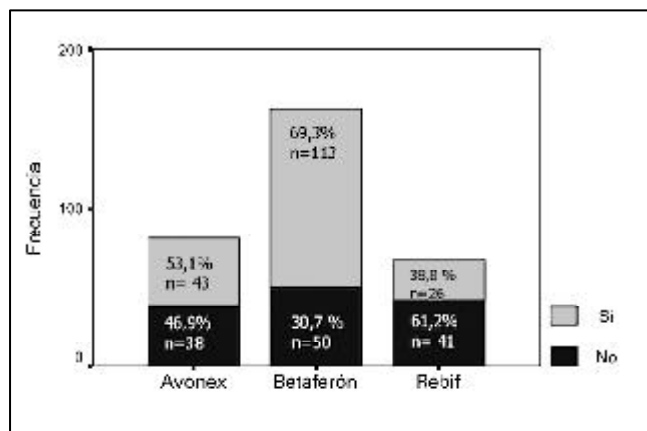


Figura 6. Frecuencia de efectos adversos según el tipo de interferón.

Tabla I. Efectos adversos, por orden de frecuencia.

	Pacientes	%
Síntomas pseudogripales	106	33,9
Reacciones locales	75	24,0
Depresión	28	8,9
Leucopenia	22	7,0
Hipertransaminasemia	11	3,5
Necrosis local	4	1,3
Hipotiroidismo	3	1,0
Palpitaciones	1	0,3
Alteraciones menstruales	1	0,3
Otras	24	7,7

en el grupo de Avonex ocurrió en el 53%, y en los pacientes de Rebif en el 38% (Fig. 6). La reacción pseudogripal fue más frecuente con el Avonex, mientras que la depresión, la reacción local en el área de inyección y la leucopenia fueron más frecuentes en el grupo de Betaferón; Rebif fue el interferón que menos efectos adversos presentó (Fig. 7).

La retirada del interferón se realizó en el 9% del total de pacientes. Por grupos de interferón, se retiró en el 12,9% de los pacientes con Betaferón, en el 6,2% de los pacientes con Avonex, y en el 3% del grupo del Rebif. El motivo más frecuente de retirada del interferón fue el aumento de la discapacidad, el embarazo y la toxicidad grave (Tabla II).

Se realizó un cambio de interferón en el 10% de los pacientes, y un segundo cambio en el 1,3%. El cambio más frecuente se dio en el grupo de Betaferón, con un 14,7% de pacientes en que se realizó cambio, seguido del grupo de Avonex, con un 9,9% de cambios, y del Rebif, con un 9%. El motivo del cambio fue la falta de eficacia, en un 42% de los cambios; un 15,8% se debió a la evolución de la forma RR a SP; el 15,8% ocurrió como consecuencia de la preferencia del paciente, y el 26,3% del resto de los cambios se debió a otros motivos diferentes.

DISCUSIÓN

El presente estudio de observación pretende reflejar los resultados clínicos de la práctica habitual en pacientes con EM tratados con IFN-β en la región de Galicia. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no controlado, con pacientes no seleccionados y tiempos de tratamiento diferentes, la comparación entre grupos de tratamiento es limitada y sólo permite obtener conclusiones generales para el tratamiento con IFN-β en la EM.

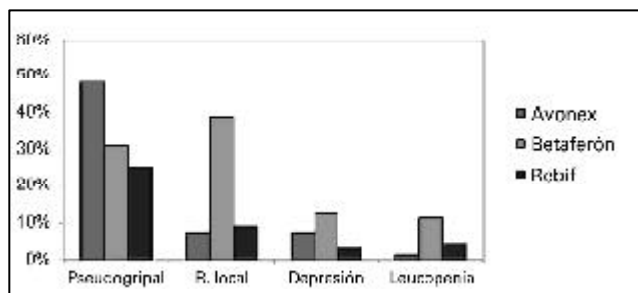


Figura 7. Efectos adversos según el tipo de interferón.

Tabla II. Motivos para el cambio de interferón.

	Pacientes	%
Aumento de discapacidad	9	26,5
Embarazo	4	11,8
Toxicidad grave	3	8,8
Aumento de brotes	2	5,9
Depresión	1	2,9
Otras	15	44,1
Total	34	100,0

La prevalencia de la EM en Galicia es probablemente similar a la de otras regiones españolas vecinas localizadas en la misma latitud, que se sitúa alrededor de 65 casos/100.000 habitantes [5]. La prevalencia de pacientes con EM tratados con IFN-β fue de 11/100.000 habitantes en Galicia, muy similar a la de otras regiones españolas [6,7].

La distribución por edad, sexo, características del debut clínico, número de brotes previos al tratamiento y EDSS al inicio del tratamiento de nuestros pacientes, fue similar a otros estudios de observación [6-10]. Llama la atención la elevada media de edad (38,2 años) de nuestros pacientes al inicio del tratamiento, al igual que sucede en otros estudios [7-10], así como la duración media de la enfermedad antes del tratamiento (7 años) y el número medio de brotes [2,9].

La efectividad del IFN-β 1a y 1b se muestra en nuestros pacientes mediante la estabilización de la EDSS en la forma RR, como sucede en otros estudios [7-11]. También se observa una reducción del número de brotes y de la tasa anual de brotes durante el tratamiento, en concordancia con otros estudios [7-9,11,12]. Asimismo, observamos un número importante de pacientes libres de brotes con los tres interferones, y es algo inferior en el grupo del Betaferón a los datos de otros estudios realizados exclusivamente con este interferón [7,9].

Los efectos adversos en nuestro estudio afectaron a un número importante de pacientes en lo referente al síndrome pseudogripal y a la reacción local para el conjunto de los casos. El Betaferón fue el que más efectos secundarios presentó respecto a los otros interferones, referente a la reacción local, con cifras similares o algo inferiores a las mostradas por otros estudios [6-9,11,12]. El porcentaje de pacientes con leucopenia o depresión fue similar a otros estudios, tanto para el Betaferón como para el Avonex [6,7], pero fue inferior a otras publicaciones [8-12].

Pocas series aportan información acerca de la retirada del interferón, y todos son estudios sólo con Betaferón; en uno de

ellos, el porcentaje de retirada fue inferior a nuestro grupo de Betaferón [8], y en otros dos estudios fue algo mayor [6, 12]. En cuanto a los motivos de retirada, el incremento de la discapacidad fue el más importante, y coincide con el dato del único estudio que analiza esta variable [6].

En nuestra serie, el 88,2% de los pacientes mantuvo el mismo interferón. Los motivos más frecuentes para el cambio fueron la progresión de la forma RR a SP y la falta de eficacia, considerada por el clínico. No existen datos sobre cambios de interferón en los estudios de observación publicados.

Como conclusión, indicamos que el presente estudio muestra la eficacia del IFN- β en el tratamiento de la EM en sus formas RR y SP en la práctica clínica diaria, pues se estabiliza la EDSS y disminuyen de forma significativa las recaídas de la enfermedad. Por otra parte, el tratamiento se tolera bien y la incidencia de efectos adversos graves es baja. Creemos, además, que el modelo de protocolo instituido en el Sistema Nacional de Salud español es un medio equitativo de administración del interferón en la EM, y permite su control por parte de los profesionales y de la Administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. IFN- β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
2. European Study Group in Interferon beta 1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
3. PRIMS Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
4. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
5. Uria DF, Calatayud MT, Virgala P, Díaz A, Chamizo C, Dean G. Multiple sclerosis in Gijón health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 375-9.
6. Gaspar MJ, Montalbán X, Cassay S, Arbizu T y neurólogos de Cataluña con pacientes afectados de esclerosis múltiple recidivante remitente. Efectos secundarios y motivos de finalización del tratamiento de esclerosis múltiple recidivante y remitente con interferón beta 1b en Cataluña. *Neurología* 1998; 13: 533 [abstract].
7. Arbizu T, Álvarez-Cermeño JC, Decap G, Fernández O, Uria DF, García-Merino A, et al. Interferon beta-1b treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis under a standardized protocol in Spain. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 209-17.
8. Río J, Marzo ME, Tintoré M, Borrás C, Montalbán X. Perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente con interferón beta 1b. *Neurología* 1998; 13: 422-6.
9. Grup d'Estudi d'Esclerosi Múltiple de València Ciutat. Interferón beta 1b en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Experiencia del grupo de Valencia. *Rev Neurol* 1997; 25: 1876-9.
10. Rivera VM. Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón beta 1a. *Rev Neurol* 2000; 31: 470-1.
11. Troyano M, Zimatore GB, Caputo G, Giuliani F, Paolicchi D, Avolio C, et al. MS Southern Italy Group. Postmarketing surveillance of interferon-beta treatment in relapsing-remitting (RR) multiple sclerosis (MS): Experience in Southern Italy. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): 340-1.
12. Neillely LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta 1b in MS: Results of an open label trial. *Neurology* 1996; 46: 552-4.

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN-b EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN GALICIA

Resumen. *Objetivo.* Analizar la experiencia en la práctica clínica diaria del tratamiento con interferón-b (IFN-b) en la esclerosis múltiple (EM) remitente-recidivante (RR) y secundaria progresiva (SP) en Galicia. *Pacientes y métodos.* Se analizaron los datos clínicos y demográficos de pacientes con EM RR y EM SP tratados con IFN-b 1a y 1b entre 1995 y diciembre de 2000. *Resultados.* Se incluyeron 313 pacientes, con una media de edad de 38,2 años. Un total de 296 caso (94,6%) fueron EM clínicamente definidos y 17 (5,4%) fueron EM apoyados por laboratorio (criterios Poser); el 84,6% de los pacientes padecían EM RR y el 15,4%, EM SP. La duración media de la enfermedad antes del tratamiento fue 7,06 años. Se empleó Betaferón[®] en el 52,4% de los pacientes (115 EM RR y 47 EM SP), Avonex[®] en el 26% y Rebif[®] en el 21,6%. La tasa de brotes se redujo en un 68,8% para la EM RR en los pacientes tratados con Betaferón, en un 73,3% en los tratados con Avonex y en un 35,7% en los tratados con Rebif. El Betaferón redujo la tasa de brotes en un 50% para la EM SP. Durante el tratamiento, el EDSS global permaneció estable, y el 33% de los pacientes tratados con Betaferón, el 60,5% de los tratados con Avonex y el 54,5% de los tratados con Rebif permanecieron libres de brotes. El tratamiento se suspendió en el 12,9% de los pacientes tratados con Betaferón, el 6,2% de los tratados con Avonex, y el 3% de los tratados con Rebif, y las causas más frecuentes fueron el incremento de la discapacidad y el aumento de brotes. *Conclusiones.* Este estudio apoya el beneficio del tratamiento con IFN-b en la EM RR y la EM SP en la práctica clínica diaria, pues promueve la reducción de los brotes, la tasa de brotes y la discapacidad, con una buena tolerancia global y una baja incidencia de efectos secundarios graves. [REV NEUROL 2003; 37: 1001-4] **Palabras clave.** Esclerosis múltiple. Galicia. Inmunología. Interferón-b. Terapéutica.

EXPERIÊNCIA DO TRATAMENTO COM INTERFERÃO-b NA ESCLEROSE MÚLTIPLA NA GALIZA

Resumo. *Objectivo.* Analisar a experiência na prática clínica diária do tratamento com interferão-b (IFN-b) na esclerose múltipla (EM) recorrente-remitente (RR) e secundária progressiva (SP) na Galiza. *Doentes e métodos.* Doentes com EM RR e EM SP tratados com IFN-b 1a e 1b entre 1995 e Dezembro de 2000, com a análise de dados clínicos e demográficos. *Resultados.* Foram incluídos 313 doentes com uma média de idade de 38,2 anos. Um total de 296 doentes (94,6%) foram EM clínicamente definidos e 17 (5,4%) foram apoiados por laboratório (critérios Poser); 84,6% dos doentes foram EM RR, e 15,4%, EM SP. A duração média da doença antes do tratamento foi de 7,06 anos. Betaferón[®] foi utilizado em 52,4% dos doentes (115 EM RR e 47 EM SP), Avonex[®] em 26% e Rebif[®] em 21,6%. A taxa de surtos reduziu-se em 68,8% para a EM RR nos doentes tratados com Betaferón, 73,3% nos doentes tratados com Avonex e 35,7% nos doentes tratados com Rebif. Betaferón reduziu a taxa de surtos em 50% para a EM SP. Durante o tratamento, o EDSS global permaneceu estável em 33% dos doentes tratados com Betaferón, 60,5% dos doentes tratados com Avonex e 54,5% dos doentes tratados com Rebif permaneceram livres de surtos. O tratamento foi suspenso em 12,9% dos doentes tratados com Betaferón, 6,2% dos doentes tratados com Avonex e 3% dos doentes tratados com Rebif, e as causas mais frequentes foram o incremento da incapacidade e o aumento de surtos. *Conclusões.* Este estudo apoia o benefício do tratamento com IFN-b na EM RR e EM SP na prática clínica diária, com redução dos surtos, taxa de surtos e incapacidade, com boa tolerância global e baixa incidência de efeitos secundários graves. [REV NEUROL 2003; 37: 1001-4] **Palavras chave.** Esclerose múltipla. Galiza. Imunologia. Interferão-b. Terapéutica.