



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias Sociales y de la Salud

Efecto del acetato de glatirámero sobre la
espasticidad en esclerosis múltiple recurrente
remitente.

Autor:

José Eustasio Meca Lallana

Directores:

Dr. D. José Javier Martín Fernández

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa

Murcia, enero de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias Sociales y de la Salud

Efecto del acetato de glatirámero sobre la
espasticidad en esclerosis múltiple recurrente
remitente.

Autor:

José Eustasio Meca Lallana

Directores:

Dr. D. José Javier Martín Fernández

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa

Murcia, enero de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. José Javier Martín Fernández y el Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Efecto del acetato de glatirámero sobre la espasticidad en esclerosis múltiple recurrente remitente” realizada por D. José Eustasio Meca Lallana en el Departamento de Ciencias Sociales y de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 2 de noviembre de 2016.

Dr. D. José Javier Martín Fernández

Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es resultado de una ya larga andadura en la Neurología clínica, por lo que resulta imposible plasmar en este apartado el agradecimiento a todas las personas involucradas en ella y que me han ayudado a madurar como Médico y Neurólogo. Vaya por delante mi gratitud hacia todas ellas.

Especial implicación en este trabajo han tenido mis directores de tesis, que al mismo tiempo son jefes, amigos y mentores, el doctor José Javier Martín Fernández y el doctor Jerónimo Lajara Blesa. Gracias a los dos por vuestra dirección, ayuda y dedicación. También impulsaron esta tesis, cuando sólo era una idea y en momentos de zozobra, el doctor Rainel Sánchez de la Rosa, el doctor Eladio Aparicio, D^a Isabel Caballero, D^a Estrella Núñez, D. Andrés Hernández y el padre de Ander y Xabier. Muchas gracias por vuestro incondicional apoyo y sabios consejos.

Gracias a mis compañeros Neurólogos del Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" por tantos años de enseñanzas y trabajo en común, a los que continúan, los doctores Bernardo Escribano, Carmen Antunez, Joaquín Bautista, Francisco Martínez, Ana Morales, Diego Tortosa, César Lucas, Ossama Morsi, Guillermo Parrilla y Laura Albert, y a los que ya no están, los doctores Andrés Fernández, Juan Sicilia[†], Pascual Castejón, José Manuel Moltó, Irene Villegas y María Cerdán. Gracias también a todos los Residentes del Servicio de Neurología que año tras año, durante su paso por el Servicio, nos mantienen jóvenes y atentos en la Ciencia.

Especial agradecimiento a mis compañeros de la Unidad de Esclerosis Múltiple, las doctoras Rocío Hernández y Ester Carreón, las enfermeras M^a Carmen Márquez y Encarna Aznar, y a M^a Carmen Martínez, Judith Jiménez, Rafael Carles y Ana Pérez, por tantas horas compartidas, por su amistad y por su intensidad en el trabajo; realmente son la columna vertebral de esta tesis.

Gracias a D. José Luís Mendoza, por su firme apoyo a la investigación y por permitirme formar parte de esta extraordinaria realidad que es la UCAM.

Como cualquier empresa, esta no habría podido concluir sin el apoyo de mi familia. Gracias a mi padre[†] por trasmitirme su carácter, tesón y perseverancia y a mi madre por su ejemplo de lucha y superación. A Inés y Virginia, por la inmerecida confianza ciega en su hermano mayor.

Por último, gracias a los principales damnificados de la realización de esta tesis, que han sido Pepe, Álvaro, Rodrigo, Luís y por supuesto María, que con su infinita paciencia, tiempo y apoyo me ha dado la fortaleza para poder finalizarla. Gracias.

“En el lenguaje científico la claridad
es la única estética permitida”
Gregorio Marañón

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	14
ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS.....	16
I. INTRODUCCIÓN.....	21
II. FUNDAMENTOS.....	25
1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES.....	27
1.1. Epidemiología.....	28
1.2. Factores etiológicos.....	30
1.3. Patogenia y anatomía patológica.....	36
1.4. Clínica y fenotipos clínicos.....	45
1.5. Historia natural.....	53
1.6. Diagnóstico y criterios diagnósticos.....	57
1.7. Tratamiento.....	63
1.7.1. Tratamiento del brote.....	63
1.7.2. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (MCE).....	64
1.7.3. Tratamiento sintomático.....	77
1.7.4. Tratamiento neurorehabilitador.....	80
1.8. Impacto socio-económico y en la calidad de vida.....	81
2. ESPASTICIDAD.....	83
2.1. Definición.....	83
2.2. Fisiopatología.....	84
2.3. Formas clínicas y síntomas de la espasticidad.....	89
2.4. Evolución de la espasticidad.....	92
3. ESPASTICIDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM).....	94
3.1. Prevalencia de la espasticidad entre los pacientes con EM.....	94
3.2. Evaluación clínica de la espasticidad en EM.....	96

3.3. Impacto clínico y económico de la espasticidad en EM.....	99
3.4. Tratamiento sintomático de la espasticidad en EM.....	102
3.5. Factores desencadenantes y agravantes de la espasticidad en EM.....	111
3.6. Efecto de los tratamientos MCE sobre la espasticidad.....	112
III. OBJETIVOS DE ESTUDIO DE ESTA TESIS.....	117
1. OBJETIVOS DE ESTUDIO.....	120
2. CAPITULOS REALIZADOS PARA CONTESTAR A LOS OBJETIVOS.....	120
3. RELACION ENTRE OBJETIVOS Y CAPITULOS.....	121
IV. CAPITULOS.....	123
CAPITULO 1: EFECTO DEL ACETATO DE GLATIRAMERO SOBRE LA ESPASTICIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE-REMITENTE (EMRR) TRATADOS PREVIAMENTE CON INTERFERON BETA Y EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO.....	125
1.1. DISEÑO.....	125
1.2. OBJETIVO PRIMARIO.....	125
1.3. METODOLOGIA.....	125
1.4. RESULTADOS.....	131
CAPITULO 2: EVOLUCION DE LA ESPASTICIDAD EN PACIENTES CON EMRR QUE CAMBIARON EL TRATAMIENTO CON INTERFERON BETA POR ACETATO DE GLATIRAMERO.....	138
2.1. DISEÑO.....	138
2.2. OBJETIVO PRIMARIO Y OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	138
2.3. METODOLOGIA.....	138
2.4. RESULTADOS.....	145
CAPITULO 3: ANALISIS DE COSTE DEL TRATAMIENTO CON ACETATO DE GLATIRAMERO VERSUS INTERFERON BETA EN PACIENTES CON EMRR Y ESPASTICIDAD.....	155

3.1. DISEÑO.....	155
3.2. OBJETIVO PRIMARIO.....	155
3.3. METODOLOGIA.....	155
3.4. RESULTADOS.....	158
V. DISCUSION.....	161
VI. CONCLUSIONES.....	173
VII. BIBLIOGRAFIA.....	177
VIII. ANEXOS.....	205

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AG	Acetato de glatirámero
ARN	Ácido ribonucleico
ATRS	Escala del tono del aductor
BHE	Barrera hematoencefálica
BOC	Bandas oligoclonales
CBD	Cannabidiol
CIS	Síndrome clínico aislado
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
DCA	Daño cerebral adquirido
DIS	Diseminación en espacio
DIT	Diseminación en tiempo
EAE	Encefalomiелitis autoinmune experimental
EDSS	Escala ampliada de discapacidad de Kurtzke
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
GABA	Ácido gamma-amino-butírico
GD	Gadolinio
GPS	Escala global del dolor
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
IFNB	Interferón beta
IL	Interleuquina
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
MAS	Escala modificada de Ashworth
MCE	Modificador del curso de la enfermedad
NABS	Anticuerpos neutralizantes anti IFNB
PBM	Proteína básica de la mielina
PCI	Parálisis cerebral infantil
PSFS	Escala de frecuencia de espasmos de Penn
RM	Resonancia magnética

SB	Sustancia blanca
SG	Sustancia gris
SMS	Síndrome de motoneurona superior
SNC	Sistema nervioso central
TAB	Tasa anualizada de brotes
TCE	Traumatismo cráneo-encefálico
THC	Tetrahidrocannabinol
VEB	Virus de Epstein Barr
VJC	Virus John Cunningham

INDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS
INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema manuscrito de Charcot (4).....	28
Figura 2. Prevalencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial distribuida por países (8).....	29
Figura 3. Relación entre el mes de nacimiento de pacientes que desarrollarán EM y concentraciones de vitamina D (40).....	34
Figura 4. Interacción entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la esclerosis múltiple.....	36
Figura 5. Detalle de la constitución del complejo trimolecular y de la implicación de la inmunidad innata y adaptativa en el proceso patogénico (51).....	38
Figura 6. Resumen del proceso patogénico que se produce en la EM...	39
Figura 7. Imagen de una placa desmielinizante activa con microscopía confocal e inmunohistoquímica (53).....	41
Figura 8. Anatomía patológica de desmielinización y remielinización en EM (65).....	43
Figura 9. Patrones de desmielinización (68).....	44
Figura 10. Síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico de la EM (8).....	46
Figura 11. Formas clínicas de EM descritas por Lublin en 1996 (71).....	49
Figura 12. Cambios en los fenotipos para las formas recurrentes-remitentes (76).....	50
Figura 13. Cambios en los fenotipos para las formas progresivas (76)...	51
Figura 14. Escala ampliada del grado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke (72).....	53
Figura 15. Historia natural de la esclerosis múltiple.....	54

Figura 16. Influencia de las características de los brotes en la historia natural (79).....	55
Figura 17. Fases en la historia natural de la EM según Leray et al. (81).....	56
Figura 18. Imágenes de RM con lesiones típicas de EM.....	58
Figura 19. Patrones de bandas oligoclonales (BOC) en suero y LCR.....	60
Figura 20. Algoritmo terapéutico propuesto por la Sociedad Alemana de Neurología (122).....	66
Figura 21. Consideraciones para la individualización del tratamiento (123).....	67
Figura 22. Mecanismos de acción en EM propuestos para AG (133).....	71
Figura 23. Principales síntomas en esclerosis múltiple.....	79
Figura 24. Detalle de los husos musculares y de su inervación (151).....	85
Figura 25. Detalle del arco reflejo y del sistema motor alfa y gamma y su modulación (151).....	86
Figura 26-1. Organización general de la formación reticular (151).....	87
Figura 26-2. Modulación de las neuronas motoras del asta anterior medular (151).....	87
Figura 27. Diagrama de la vía cortico-espinal indirecta (151).....	88
Figura 28. Evolución de la espasticidad (152).....	94
Figura 29. Algoritmo terapéutico propuesto por la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple (212).....	109
Figura 30. Algoritmo terapéutico propuesto por el grupo ECTRIMS para el tratamiento de la espasticidad en EM (213).....	110
Figura 31. Diseño del estudio del capítulo 1.....	131
Figura 32. Diferencias basales en las escalas de espasticidad entre las dos cohortes del estudio del capítulo 1.....	133
Figura 33. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 12 meses en la cohorte 1 del estudio del capítulo 1.....	134
Figura 34. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 18 meses en la cohorte 1 del estudio del capítulo 1.....	135
Figura 35. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 12 meses en la cohorte 2 del estudio del capítulo 1.....	136

Figura 36. Evolución de la espasticidad en el estudio neurofisiológico de la cohorte 2 del estudio del capítulo 1.....	137
Figura 37. Puntuaciones medias en la visita basal y al final del seguimiento en las dos cohortes del estudio del capítulo 1.....	137
Figura 38-1. Diseño del estudio del capítulo 2.....	144
Figura 38-2. Diseño del análisis adicional sobre la influencia de la medicación sintomática espasmolítica sobre la espasticidad en el estudio del capítulo 2.....	144
Figura 39. Evolución de la espasticidad entre la visita basal y los tres meses en el estudio del capítulo 2.....	147
Figura 40. Evolución de la espasticidad entre la visita basal y los seis meses en el estudio del capítulo 2.....	148
Figura 41. Evolución de la espasticidad entre la visita del mes 3 y el mes 6 en el estudio del capítulo 2.....	149
Figura 42. Puntuaciones medias en las escalas de espasticidad durante el estudio del capítulo 2.....	149
Figura 43. Influencia de AG sobre la espasticidad en grupos sin y con tratamiento espasmolítico en el estudio del capítulo 2.....	150
Figura 44. Puntuaciones medias en las escalas de espasticidad durante el estudio del capítulo 2 comparando los grupos sin y con tratamiento espasmolítico.....	151
Figura 45. Puntuaciones medias en las escala EDSS durante el estudio del capítulo 2.....	152
Figura 46. Cantidad de pacientes con EMRR y espasticidad que pueden ser tratados con AG ó IFNB disponiendo de un presupuesto fijo en el estudio del capítulo 3 (260).....	159
Figura 47. Presupuesto en función del número de pacientes con EMRR y espasticidad tratados con AG ó IFNB en el estudio del capítulo 3 (260)	159
Figura 48. Gravedad de la espasticidad en la cohorte del registro NARCOMS (149).....	163

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Tratamientos sintomáticos en EM.....	80
Tabla 2. Resumen de los estudios en los que se aprecia una relación entre el tratamiento con IFNB y un incremento de espasticidad.....	114
Tabla 3. Resumen de procedimientos y exploraciones realizados en cada visita del estudio del capítulo 1.....	130
Tabla 4. Características basales de las dos cohortes de pacientes del estudio del capítulo 1 (258).....	132
Tabla 5. Resumen de procedimientos y exploraciones realizados en cada visita del estudio del capítulo 2.....	142
Tabla 6. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio del segundo capítulo (259).....	145
Tabla 7. Descripción del tratamiento espasmolítico recibido durante el estudio del segundo capítulo (259).....	146
Tabla 8. Puntuaciones medias, diferencias y tamaño del efecto en la escala de calidad de vida MSQoL-54 en el estudio del capítulo 2.....	153
Tabla 9. Pérdida de días laborales por espasticidad en el estudio del capítulo 2.....	154
Tabla 10. Costes aplicados al tratamiento con IFNB y AG, tratamiento antiespástico y tratamiento del brote en el estudio del capítulo 3 (260)..	156
Tabla 11. Resultado del análisis de coste de IFNB y AG en pacientes con EMRR y espasticidad en el estudio del capítulo 3 (260).....	158
Tabla 12. Resultado del análisis de sensibilidad en el estudio del capítulo 3 (260).....	160
Tabla 13. Grado de espasticidad en función del fenotipo de EM (149)...	164
Tabla 14. Prevalencia y grado de espasticidad en EM en el estudio Español de 2013 (164).....	164

INDICE DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1.....	207
ANEXO 2.....	208
ANEXO 3.....	209
ANEXO 4.....	210
ANEXO 5.....	211
ANEXO 6.....	217
ANEXO 7.....	228
ANEXO 8.....	229
ANEXO 9.....	267

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCION

Si en las dos últimas décadas el avance experimentado en los conocimientos epidemiológicos, fisiopatológicos y diagnósticos sobre la esclerosis múltiple ha superado a los realizados en el último siglo, los logros en el campo terapéutico no tienen correspondencia ni paralelismo con ninguna época previa. Aunque los descubrimientos en todos estos campos están íntimamente relacionados con el grado de control de la enfermedad que los fármacos consiguen en la actualidad y que era inimaginable hace unos años, disponer de opciones terapéuticas eficaces es lo que marca la diferencia con la ausencia de soluciones de épocas pasadas y es donde los pacientes, los clínicos y la sociedad en general ven reflejados los frutos de la investigación científica.

Pese a todo, la mayoría de interrogantes acerca de esta enfermedad están todavía sin responder y resultaría un grave error dejarse llevar por el conformismo y la autocomplacencia.

Sin duda, el reto en los próximos años será avanzar en el conocimiento de la vertiente neurodegenerativa de la enfermedad y mantener el pulso al complicado manejo de la vertiente inflamatoria.

El trabajo desarrollado en esta tesis intenta dar respuesta a controversias hasta ahora no resueltas en relación con la influencia del acetato de glatirámico, uno de los fármacos más comúnmente utilizados para modificar el curso de la enfermedad, sobre la espasticidad, que es uno de los síntomas más discapacitantes en esclerosis múltiple.

Los resultados y conclusiones de las investigaciones realizadas pueden aportar una mejora en el manejo clínico de los pacientes con esclerosis múltiple y espasticidad.

II. FUNDAMENTOS

II. FUNDAMENTOS

II.1. ESCLEROSIS MULTIPLE. ASPECTOS GENERALES.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, degenerativa y con patogenia inmuno-mediada que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC). Clínicamente se caracteriza por síntomas y signos neurológicos muy variables que son expresión de las lesiones estructurales y alteraciones funcionales que la enfermedad produce. Estas lesiones consisten en áreas de desmielinización, muerte axonal y gliosis que afectan principalmente a la sustancia blanca (SB) del SNC, aunque también a la sustancia gris (SG), y que muestran predilección en su localización por estructuras como el nervio óptico, áreas periventriculares, médula espinal y tronco del encéfalo. Diferentes factores de susceptibilidad y otros como la localización, intensidad y extensión de la inflamación y el grado de reserva axonal, influirán en una mayor o menor correlación anatómico-clínica.

Aunque las primeras descripciones patológicas de la enfermedad en necropsias fueron efectuadas por Jean Cruveilhier (1791-1874) y Robert Carswell (1793-1857), no fue hasta bien entrada la segunda mitad del siglo XIX, cuando Jean-Martin Charcot (1825-1893) realizó la primera correlación clínico-patológica en EM, basándose en una cuidadosa observación y documentación de los signos y síntomas que los pacientes presentaban a lo largo del tiempo como el temblor (**Figura 1**) y posteriormente en el pormenorizado estudio del cerebro y la médula espinal en la autopsia cuando el paciente fallecía. Charcot denominó a estas áreas de desmielinización "*placas de desmielinización*" ("plaques" en idioma francés) lo que motivó que la enfermedad se denominara clásicamente "*esclerosis en placas*" ("sclérose en plaques" en idioma francés), denominación que perduró hasta finales del siglo XX y que paulatinamente, debido al predominio anglo-sajón en la literatura científica, acabó cambiando su nombre a la actual "*esclerosis múltiple*" (1-4).

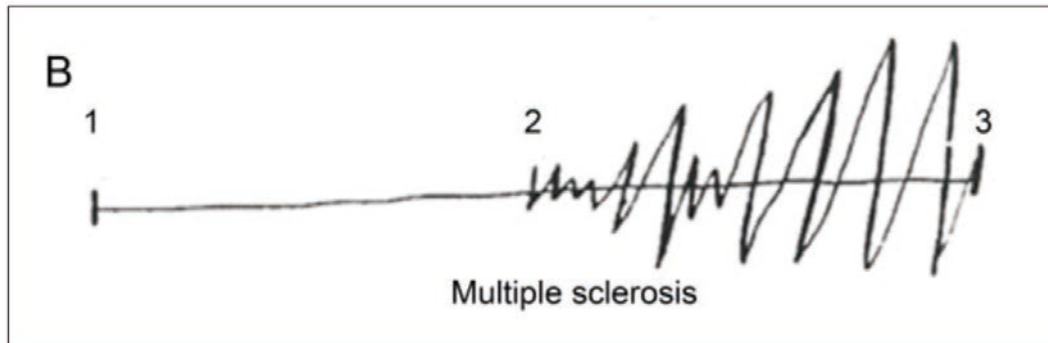


Figura 1. Esquema manuscrito de Charcot que representa las características del temblor en los pacientes con esclerosis múltiple (4).

Al contrario que en muchas enfermedades neurológicas, la esclerosis múltiple afecta más frecuentemente a un segmento de población caracterizado por su juventud. Este hecho, junto con su carácter neurodegenerativo, determinan que su pronóstico y repercusión social (5) resulten especialmente sombríos, tal y como muestran los estudios de historia natural.

Aunque en los últimos años los avances en el diagnóstico y tratamiento precoz de la EM permiten atisbar el futuro con cierto optimismo, todavía son demasiados los interrogantes que esta enfermedad plantea.

II.1.1. Epidemiología.

La circunstancia de que la etiología de la EM sea desconocida en la actualidad hace que la relación entre aspectos epidemiológicos y etiológicos sea muy estrecha. Los estudios epidemiológicos han permitido averiguar que la esclerosis múltiple se desarrolla principalmente en sujetos adultos jóvenes genéticamente susceptibles, sobre los que actuaría un factor ambiental en la infancia, antes de los 15 años, probablemente en forma de una infección inaparente o de carácter banal (en cualquier caso, un factor ó factores no identificado/s en la actualidad), que pondría en marcha mecanismos inmunes anómalos que originan los fenómenos inflamatorios, desmielinizantes y degenerativos que caracterizan la enfermedad (6).

Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular a lo largo del mundo, detectándose mayores frecuencias entre los 40 y 60 grados de latitud norte y apreciándose un fenómeno muy similar en el hemisferio sur. Kurtzke definió zonas de riesgo alto (>30 casos/100.000 habitantes), riesgo medio (5-25) y bajo (<5) en los años 70-80. Posteriormente, al repetirse los estudios de forma más minuciosa, se ha podido apreciar un aumento muy llamativo de las tasas de prevalencia, definiéndose estas zonas de riesgo en >100, 50-100 y <50 (7, 8). A pesar de estas variaciones de prevalencia, siguen manteniéndose las diferencias en la distribución geográfica. Las áreas de mayor prevalencia incluyen el norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia y de Nueva Zelanda. Las áreas de prevalencia media incluyen sur de Europa, sur de Estados Unidos, algunas partes del norte de África y del sur de África, oriente medio y la India. Las áreas de baja prevalencia incluyen Japón, China, Sudamérica y resto de América latina (**Figura 2**) (8).

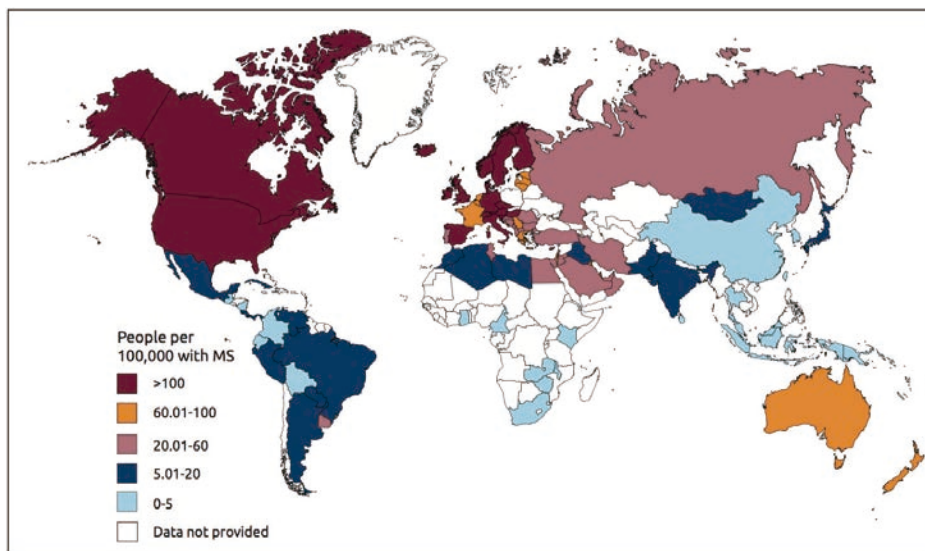


Figura 2. Prevalencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial distribuida por países (8).

Esta distribución geográfica de la EM y su especial predilección por latitudes más altas se mantiene en los últimos estudios (9) y podría explicarse por las diferencias raciales y genéticas en la susceptibilidad a la enfermedad y por factores ambientales como el grado de exposición solar, aunque también puede existir un sesgo por la metodología empleada para realizar estudios epidemiológicos (identificación de casos) y la utilización de recursos adecuados para llevarlos a cabo, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

La EM es la enfermedad neurológica que más frecuentemente causa discapacidad en la juventud en el mundo occidental. Es más frecuente en mujeres con una proporción de 2-3:1, según las series (10-12), y su edad de inicio es más frecuente entre los 25 y 35 años de edad (6), con un pico alrededor de los 30 años (13-15). Parece existir una relación entre la edad de presentación y el sexo, de hecho, en la serie de Lyon, el profesor Confavreux observó como la edad media de inicio de la EM era superior en mujeres (32,6 años) que en hombres (29,4 años) con un significativo pico en la incidencia de la enfermedad en mujeres mayores de 40 años (13).

En España se han completado muchos estudios de prevalencia, los últimos en el año 2012 en Málaga (16) (125 casos/100.000 habitantes), en 2013 en Cataluña (17) (91,2 casos/100.000 habitantes) en 2015 en La Rioja (18) (65 casos/100.000 habitantes) y Sevilla (19) (91,2 casos/100.000 habitantes) y en 2016 en Murcia (15) (88 casos/100.000 habitantes), que demuestran que estamos en una zona de riesgo medio-alto.

En el estudio epidemiológico realizado en Murcia (15) se observó un considerable aumento de la prevalencia entre los 31-50 años, superándose los 140 casos/100.000 habitantes para ambos sexos y los 170 casos/100.000 habitantes para el sexo femenino. La prevalencia en mujeres en este segmento de edad es especialmente elevada, duplicando la prevalencia media calculada para la población general en todos los segmentos de edad.

II.1.2. Factores etiológicos.

La etiología de la esclerosis múltiple es desconocida. En la actualidad se considera que la interacción entre los determinantes de la enfermedad (susceptibilidad genética para padecer EM, influencia del ambiente físico, biológico

y socioeconómico y exposición a factor/es ambiental/es precipitante/s) ocasiona lo que Fernández (20) denomina una “maraña causal” que produciría las alteraciones inmunológicas patogénicas características de la enfermedad. Abordar correctamente el estudio de esta “maraña causal” resulta una tarea muy complicada, ya que ello implica clarificar la relación entre los determinantes implicados.

II.1.2.1. Factores genéticos.

En la EM existe un factor genético de predisposición compatible con una herencia poligénica no mendeliana. Los estudios genéticos de ligamiento y asociación, han identificado como un determinante genético para la EM al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Este complejo codifica los antígenos del sistema de histocompatibilidad (HLA) que presentan los antígenos peptídicos a las células T. La región clase II de este sistema, se asocia fuertemente con la EM (20-22).

En un reciente estudio en 17.465 casos y 30.385 controles procedentes de 11 cohortes Europeas se ha confirmado la conocida asociación entre la EM y el alelo HLA-DR2 y su correspondiente haplotipo DR15, también denominado Dw2 (DRB1*15:01, DQA1*01:02, DQB1*06:02, HLA-DRB1*13:03, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*08:01 y HLA-DQB1*03:02) y el carácter protector de alelos del HLA clase I (HLA-A*02:01, HLA-B*44:02, HLA-B*38:01 and HLA-B*55:01). En este estudio además se han identificado nuevos alelos del HLA clase II que se asocian con el riesgo de desarrollar EM (HLA-DQA1*01:01-HLA-DRB1*15:01 y HLA-DQB1*03:01-HLA-DQB1*03:02) (23). En poblaciones de Cerdeña y Turquía se ha encontrado una asociación con el haplotipo DR4 (DRB1*0405, DQA1*0301, DQB1*0302) (24, 25). Además del gen HLA-DR2, se han observado asociaciones con genes localizados en otros cromosomas sin ninguna relación con el sistema HLA, y que están implicados en la codificación de interleuquinas y sus receptores (CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B, IRF8, TNFRSF1A, TNFRSF14, TNFSF14), coestimulación (CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1) y transducción de señal (CBLB, GPR65, MALT1, RGS1, STAT3, TAGAP, TYK2) (26).

Los estudios familiares han permitido conocer el riesgo de presentar EM en función del grado de parentesco. Mientras el riesgo de la EM para la población general es de 0,1 a 0,2%, los familiares en primer grado de un paciente con EM tienen un riesgo del 3 al 5%. Los hijos de padre y madre afectados presentan un riesgo del 30%. La concordancia entre gemelos monozigotos es del 40% frente al 4% en gemelos dizigóticos, similar al riesgo de familiares en primer grado (20, 27).

II.1.2.2. Factores ambientales.

Los estudios basados en emigrantes han permitido constatar la existencia de un periodo susceptible entre los 10-15 años de edad en el que actuaría un hipotético factor ambiental implicado en el desarrollo de la EM, que el mínimo periodo de exposición a este factor ambiental es de 2 años y que el periodo de latencia para desarrollar la enfermedad es de 18-19 años (20). En un reciente estudio realizado en Noruega en inmigrantes procedentes de países con una baja prevalencia de EM se ha comprobado como la prevalencia de EM entre los inmigrantes europeos y norteamericanos es muy elevada, mientras que es muy baja entre inmigrantes asiáticos y africanos. Asimismo, la prevalencia de EM en la primera generación de sujetos nacidos de inmigrantes procedentes de Irán resultó similar a la población Noruega (adquirió la prevalencia del país de destino) y la prevalencia en la segunda generación de inmigrantes procedentes de Pakistán fue muy superior a la de la primera generación (28).

Estos hallazgos y la identificación de factores ambientales como posibles responsables del desarrollo de la EM (agentes infecciosos, déficit de vitamina D, consumo de tabaco y excesiva ingesta de sal en la dieta) incrementan la sospecha de la existencia de un factor ambiental etiológico.

II.1.2.2 1. Agentes infecciosos.

El grado de implicación de agentes infecciosos en la etiología de la EM se ha realizado mediante estudios caso-control, lo cual conlleva numerosos factores de sesgo aparejados. Los microorganismos con los que se ha intentado establecer una posible relación etiológica incluyen principalmente al virus del moquillo canino, virus del sarampión, virus varicela zoster, virus del herpes simple HHV6,

virus de la encefalitis por garrapatas, HTLV-I, virus de Epstein-Barr (VEB) y *Chlamydia pneumoniae* (29-36).

Los resultados obtenidos en estudios realizados posteriormente han sido contradictorios y no han confirmado la mayor parte de posibles asociaciones. En cambio, desde el año 2001 (30) las evidencias entre la asociación del VEB y la EM son cada vez mayores. Diferentes estudios han demostrado que los títulos de anticuerpos frente al VEB son significativamente mayores en las personas que desarrollarán EM frente a las que no lo harán (30, 32), que existe un mayor riesgo de desarrollar EM en aquellas personas que han padecido una mononucleosis infecciosa o una infección asintomática por el VEB (31), independientemente del sexo, edad, tiempo desde que se padeció la infección o severidad de ésta (33). Por otra parte, en un estudio patológico post-mortem se ha comprobado una sobreexpresión a nivel de lesiones desmielinizantes de ácido ribonucleico (ARN) de VEB (34). Se desconoce exactamente el mecanismo por el que el VEB estaría implicado en la etiología de la enfermedad, aunque se ha propuesto que el virus podría desencadenar una respuesta autoinmune frente a diferentes estructuras de la mielina por medio de un mecanismo de mimetismo molecular (35).

II.1.2.2.2. Niveles de vitamina D.

La conocida relación de la EM con latitudes más altas (9), con un menor número de horas de luz solar al año, guarda una íntima relación con el papel de la vitamina D en esta enfermedad. La vitamina D podría ejercer una acción protectora sobre el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple mediante la modulación del sistema inmune y la regulación de diferentes interleuquinas (37). Diferentes estudios han demostrado que una mayor exposición a la luz solar a lo largo de la vida y por tanto una menor susceptibilidad para presentar déficit de vitamina D está relacionada con un menor riesgo de desarrollar EM, especialmente si la exposición solar se produce en la infancia y adolescencia (38). Asimismo, los individuos nacidos en otoño, cuyas madres tuvieron una mayor exposición solar en verano durante el embarazo, tienen menor riesgo de presentar EM que aquellos nacidos en primavera (39). Esta distribución estacional guarda una íntima relación con los niveles de vitamina D en la población general (40).

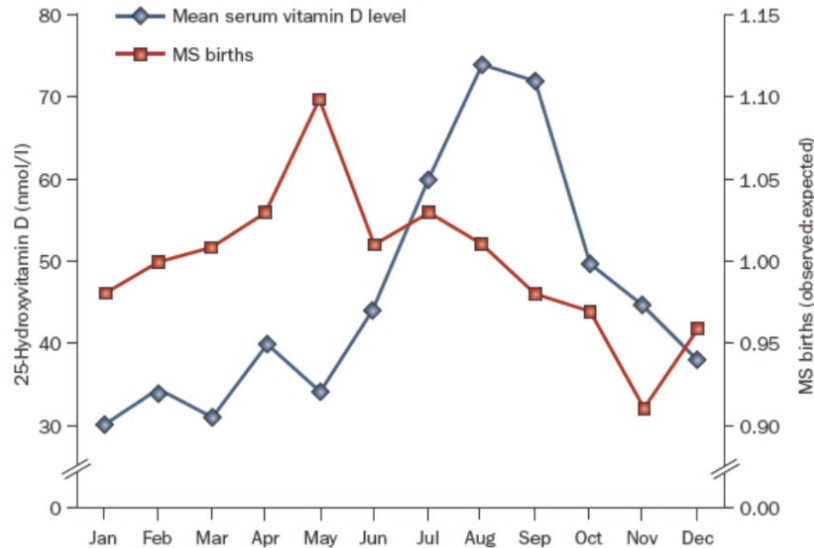


Figura 3. Relación entre el mes de nacimiento de los individuos que desarrollarán EM y las concentraciones de vitamina D de la población sana del norte de Europa en función de la época del año (40).

La mayor evidencia en este sentido lo proporciona un estudio caso-control prospectivo, en más de 7 millones de personal militar de Estados Unidos, en los que se obtuvieron muestras sanguíneas antes de que desarrollaran síntomas de EM. En los individuos caucásicos había una reducción de un 41% de riesgo de desarrollar EM por cada incremento de 50 nmol/L en los niveles de 25-hidroxivitamina D (41). Por otra parte, los pacientes con síndrome desmielinizante aislado y déficit de vitamina D, presentan un mayor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (42).

II.1.2.2.3. Consumo de tabaco.

En los últimos años el consumo de tabaco se ha identificado como factor predisponente para sufrir EM. Diferentes estudios observacionales muestran que el consumo de tabaco incrementa significativamente el riesgo de EM (odds ratio-1,5) y es un factor de riesgo independiente (43). Aunque no se conocen los mecanismos por los que el tabaco incrementa este riesgo, algunas hipótesis apuntan

a que el pulmón se comportaría como un órgano inmunorreactivo y estaría implicado en la necesaria autorreactivación de las células T contra el SNC. De hecho, la inyección de células T autorreactivas en ratas recién nacidas a través de los bronquios desencadena lesiones desmielinizantes (44).

II.1.2.2.4. Obesidad.

Un estudio observacional muestra que las mujeres con un índice de masa corporal superior a 30 tienen un mayor riesgo de sufrir EM frente a las de peso normal a los 18 años (riesgo relativo = 2,25). De forma similar, las niñas extremadamente obesas presentan un riesgo 3,7 veces mayor de desarrollar una EM y más probabilidad de que ésta comience con una mielitis transversa que con neuritis óptica u otros síndromes desmielinizantes aislados. Se cree que la obesidad induce un estado pro-inflamatorio crónico ya que el exceso de tejido adiposo constituye una fuente de adipocinas proinflamatorias (44).

II.1.2.2.5. Consumo de sal.

La relación entre un excesivo consumo de sal y el desarrollo de EM está siendo motivo de controversia en los últimos años. En un estudio observacional en 70 pacientes con EM, un mayor consumo de sal se correlacionó con un incremento en la actividad clínica y radiológica de la enfermedad (45). En cambio, en otro estudio en edad pediátrica con 170 casos y 331 controles no se encontró relación entre el consumo de sal y el riesgo de desarrollar EM de inicio pediátrico (46).

II.1.2.2.6. Hipótesis higiénica.

Esta hipótesis, aplicable también a otras enfermedades inmunológicamente mediadas, establece que la excesiva utilización de antibióticos, productos desinfectantes en el hogar y factores similares inherentes a la sociedad occidental mermarían el número de cepas de bacterias saprófitas y de la microbiota intestinal que mantienen una función inmuno-reguladora y antiinflamatoria, favoreciendo el predominio de respuestas inmunes pro-inflamatorias (47). Algunos estudios caso-control (48) y el posible efecto protector de infecciones por helmintos en el

desarrollo de EM (49) apoyan esta hipótesis, pero es preciso un mayor grado de evidencia para establecer una relación.

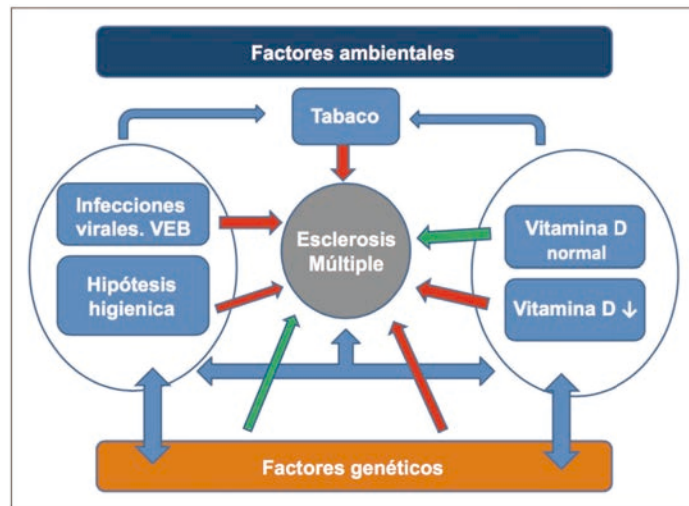


Figura 4. Interacción entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la esclerosis múltiple (Fuente: autor).

II.1.3. Patogenia y anatomía patológica.

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario. La predisposición genética sumada a la interacción de diversos factores ambientales inducen y/o perpetúan de forma anómala células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia de 10-20 años, serán reactivadas por un factor sistémico local (infección viral, puerperio,...), mediante un mecanismo de mimetismo molecular (epítomos compartidos por la mielina y los posibles agentes infecciosos) o por una estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos. Una vez reactivadas, estas células T autorreactivas pasan selectivamente la barrera hematoencefálica (BHE) y, al ser expuestas de nuevo a su autoantígeno, inician una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T helper-1 (Th1).

El linfocito T atraviesa la BHE en varias fases. Primero se induce un aumento de expresión de las moléculas de adhesión endotelial intracelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1), después se establecen enlaces débiles entre selectinas

endoteliales y ligandos linfocitarios que hace que los linfocitos T “rueden” (“rolling” en idioma inglés) sobre la pared vascular en dirección de la corriente sanguínea. Este deslizamiento permite la adhesión del linfocito a la pared endotelial gracias a la unión de las alfa-integrinas linfocitarias (VLA-4) a sus ligandos endoteliales (ICAM-1 y VCAM-1). Después los linfocitos atraviesan la BHE, deformándose para atravesar el endotelio, a través de este ó de las uniones celulares (20).

Una vez en el interior del SNC, el linfocito T encuentra una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas co-estimuladoras y representa la participación del sistema inmunitario innato en el proceso.

Constituido el “complejo trimolecular” (receptor de la célula T, antígeno y la molécula HLA clase II) las células Th1 producen citoquinas proinflamatorias y quimioquinas, que inducen la proliferación clonal de células T y que atraen a los macrófagos y a la microglía, activándolos, poniendo en marcha la cascada inflamatoria. Los linfocitos T helper-2 (Th2) liberan citoquinas antiinflamatorias que tienden a regular a la baja el estado proinflamatorio del sistema inmune, pero por otra parte inducen la proliferación de clones de células B y la producción de anticuerpos por parte de éstas (20, 50, 51).

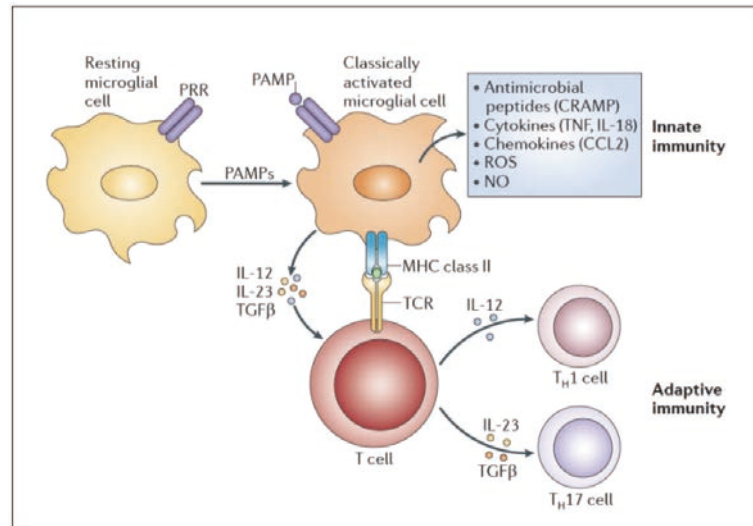


Figura 5. Detalle de la constitución del complejo trimolecular (MHC-II, antígeno y TCR) y de la implicación de la inmunidad innata y adaptativa en el proceso patogénico (51). PRR: pattern recognition receptors. PAMP: pathogen-associated molecular patterns (bacteria & viruses). CRAMP: cathelicidin-related antimicrobial peptide. TNF: tumour necrosis factor. CCL2: C chemokine ligand 2. IL: interleukin. ROS: reactive oxygen species. NO: nitric oxide. MHC: major histocompatibility complex. TCR: T cell receptor. TGF: transforming growth factor.

La puesta en marcha de la cascada inflamatoria por las células Th1 y la activación de la inmunidad humoral por las células Th2 representan la participación del sistema inmunitario adaptativo en el proceso y ambas constituyen los mecanismos efectores por los que será destruida la mielina y los que, en definitiva, desencadenarán el daño axonal y la muerte neuronal y que conduce a la presencia de los diferentes sustratos anatomopatológicos: inflamación, desmielinización, daño axonal y remielinización (50).

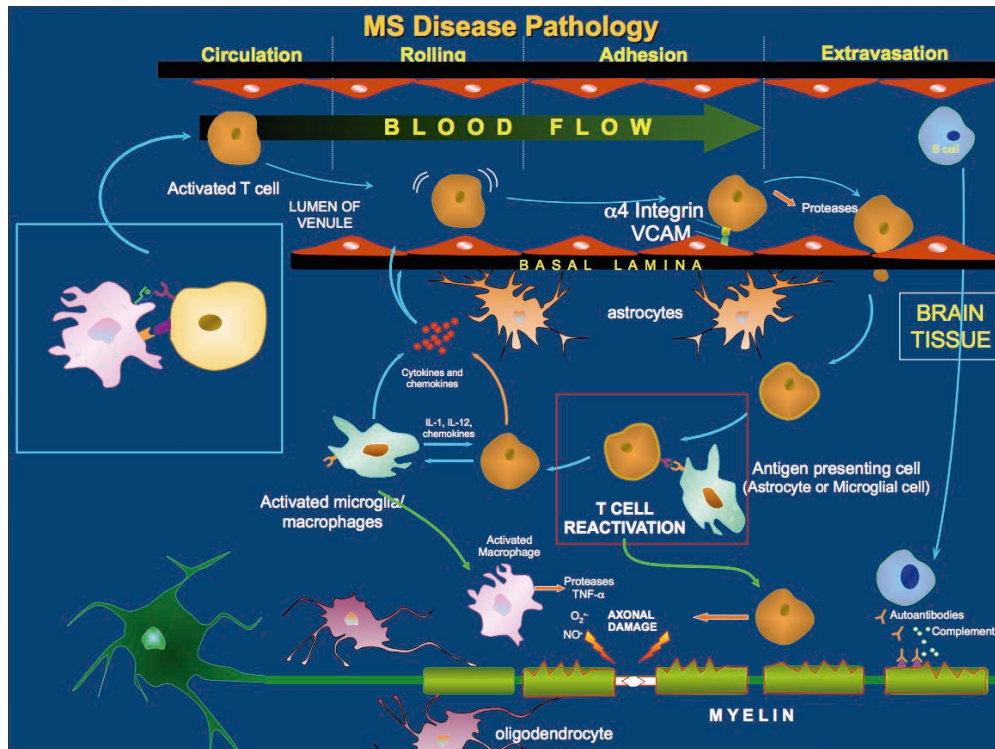


Figura 6. Resumen del proceso patológico que se produce en la EM.
(Fuente: cortesía Dr. Baranzini)

II.1.3.1. Daño axonal.

Cuando el daño axonal es de tal magnitud que produce muerte neuronal, esta es la responsable de la discapacidad que la enfermedad lleva aparejada y muchos estudios han encontrado una relación de causalidad con la inflamación y desmielinización agudas. Los clásicos estudios con microscopía confocal y técnicas inmunohistoquímicas de Ferguson (52) y Trapp (53) muestran como en el seno de las lesiones inflamatorias activas se pueden encontrar axones seccionados, tumefactos y con morfología ovoidea que expresan la existencia de una lesión estructural irreversible. Esta lesión axonal aguda sería debida a la acción directa de mediadores inflamatorios (54) y a la pérdida de la acción trófica que sobre el axón ejercen la mielina (55) y los oligodendrocitos (56).

La excitotoxicidad directa que ejercen anticuerpos específicos, células T CD4+ y T CD8+ es deletérea para el axón (57). Además, este proceso favorece la activación de la microglía local y la atracción de macrófagos, secreción de óxido nítrico, metaloproteasas y citoquinas (58) que a concentraciones bajas provocan bloqueos funcionales de la conducción, pero en concentraciones elevadas lesionan irreversiblemente el axón (20, 59).

Algunos autores encuentran una correlación entre la intensidad de la inflamación en la lesión activa con el grado de daño axonal (60), en cambio otros defienden cierta independencia entre ambos procesos (61, 62).

El daño axonal también se produce de forma silente, mediante un proceso lento sin relación con la inflamación aguda, en placas ya inactivas, mediante degeneración walleriana (54) y sería el responsable de la aparición de una discapacidad progresiva.

Este daño axonal no solo se ha identificado en las lesiones desmielinizantes. En la sustancia blanca de apariencia normal de pacientes con esclerosis múltiple se ha observado una significativa pérdida axonal no asociada a signos inflamatorios, incluso vainas de mielina intactas sin contenido axonal (63). Estos hallazgos confirman que la neurodegeneración en EM no sólo es debida a la inflamación y consolidan la teoría de la existencia de un proceso neurodegenerativo primario cuya relación con la inflamación continúa siendo una incógnita (64).

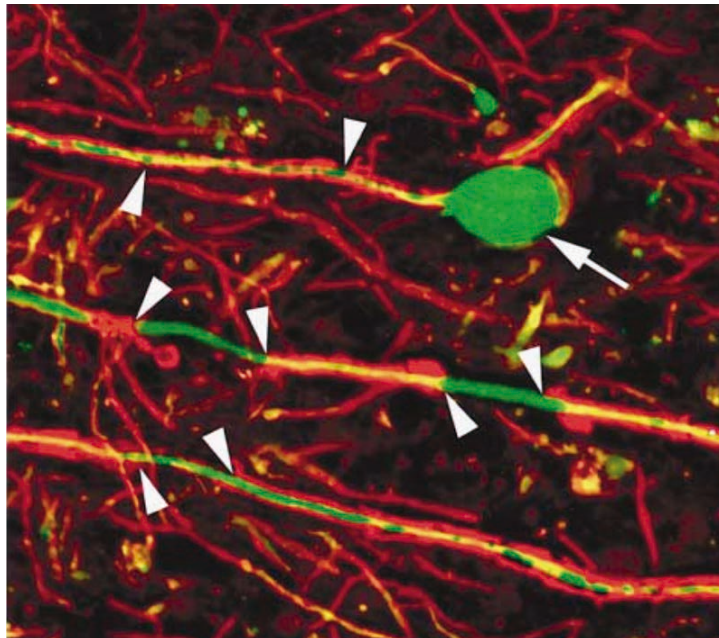


Figura 7. Imagen de una placa desmielinizante activa (microscopía confocal e inmunohistoquímica) que muestra axones con desmielinización activa (verde) y sección de uno de ellos (flecha) con degeneración ovoidea terminal (53).

II.1.3.2. Anatomía patológica.

Desde el punto de vista patológico la EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca (placas desmielinizantes), en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización) que se acompaña de un grado variable de destrucción axonal. Estas lesiones suelen ser *múltiples* y están distribuidas por todo el SNC. Es característica su disposición perivenular y se localizan más frecuentemente en la sustancia blanca (SB) periventricular y subpial. Su tamaño es variable, en general no mayor de 1,5 cm de diámetro y tienden a confluir, dando como resultado placas de mayor tamaño. (65).

Pero las lesiones desmielinizantes no solo afectan a la SB. Diferentes estudios patológicos demuestran que se puede detectar la afectación generalizada de la sustancia gris (SG) desde fases muy precoces de la enfermedad y que la atrofia

de la SG ocurre incluso antes que la de la SB. La desmielinización cortical puede ser muy intensa según los casos y producirse independientemente de la que se produce en la SB. Esta afectación de la SG podría explicar la disociación observada entre marcadores clínicos de inflamación aguda y la progresión de la discapacidad (66).

Las placas de desmielinización son de dos tipos según la fase de evolución la enfermedad, y permiten distinguir entre lesiones agudas, en las que el fenómeno fundamental es la inflamación y lesiones crónicas, en las que destacan la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis.

La lesión aguda presenta unos bordes mal definidos, con un importante infiltrado inflamatorio, preferentemente linfocitos T, linfocitos B, microglía activada y macrófagos, en los que aparecen restos de mielina en diferentes fases de digestión. Además, se produce pérdida de oligodendrocitos, degradación de vainas de mielina, degeneración axonal, muerte neuronal en grado variable y, posteriormente, proliferación de astrocitos.

La lesión crónica es la lesión clásica de anatomía patológica macroscópica, en la que existe poca actividad inflamatoria, pero hay una importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, mostrándose los axones desmielinizados y muchas veces en fase de degeneración. Las localizaciones preferentes de estas lesiones son el nervio óptico, las regiones periventriculares, el tronco encefálico y la médula espinal (65).

II.1.3.3. Remielinización.

La remielinización coexiste con el resto de procesos y corre a cargo de las células precursoras de los oligodendrocitos, que proliferan y se desplazan para diferenciarse en oligodendrocitos maduros. Se desconoce que repercusión funcional podría tener la reparación estructural de la mielina, pero probablemente a la mejoría funcional en la conducción se añadiría el restablecimiento de la acción trófica sobre el axón y mejores perspectivas de supervivencia (55, 56). En las placas crónicas la remielinización es incompleta y sólo se produce en la parte más externa de la placa, mientras que en las placas agudas puede producirse una extensa remielinización que adopta una morfología característica en “placas sombreadas” (“shadow plaques” en idioma inglés).

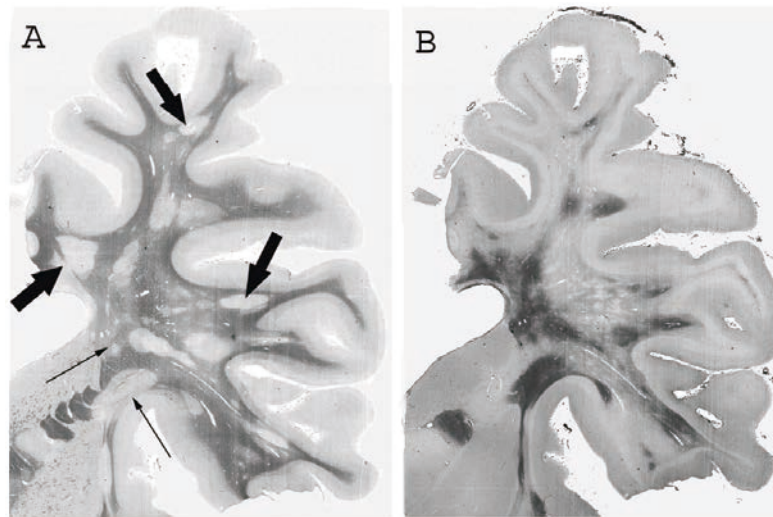


Figura 8. Desmielinización y remielinización en EM. (A) Las flechas gruesas muestran lesiones completamente desmielinizadas. Las flechas finas muestran “placas sombreadas” remielinizadas. (B) En las “placas sombreadas” la gliosis es muy marcada (65).

II.1.3.4. Patrones de desmielinización.

Los estudios del grupo de Clínica Mayo han permitido describir cuatro patrones anatomopatológicos heterogéneos de desmielinización. Los patrones I y II muestran desmielinización activa perivenular con infiltrados inflamatorios de células T y macrófagos, con relativa preservación de los oligodendrocitos y con remielinización concomitante. El patrón más frecuente es el II (20), que se diferencia por el depósito de inmunoglobulinas, preferentemente IgG, y de complemento activado en las lesiones. El patrón III también muestra áreas de desmielinización e infiltrados de células T y macrófagos, pero no se encuentran centrados en las vénulas, y la muerte por apoptosis de los oligodendrocitos en el borde activo de la lesión es el hallazgo más prominente, junto con la escasa o ausente remielinización. En este patrón se produce una pérdida más importante de la glucoproteína asociada a la mielina (MAG) en comparación con las otras proteínas mielínicas y la oligodendropatía se produce por la expresión anómala de proteínas mielínicas con la consiguiente apoptosis de los oligodendrocitos (mediante un fenómeno de

muerte retrógrada o “dying back” en idioma inglés). En el patrón IV, que se presenta en un subgrupo de pacientes con curso clínico progresivo primario, existe infiltrado inflamatorio de linfocitos T y macrófagos, y desmielinización asociada con la muerte de oligodendrocitos en el borde activo de la lesión, sin que estas células muestren los signos típicos de la apoptosis. En este patrón todas las proteínas mielínicas se afectan por igual (20, 67, 68).

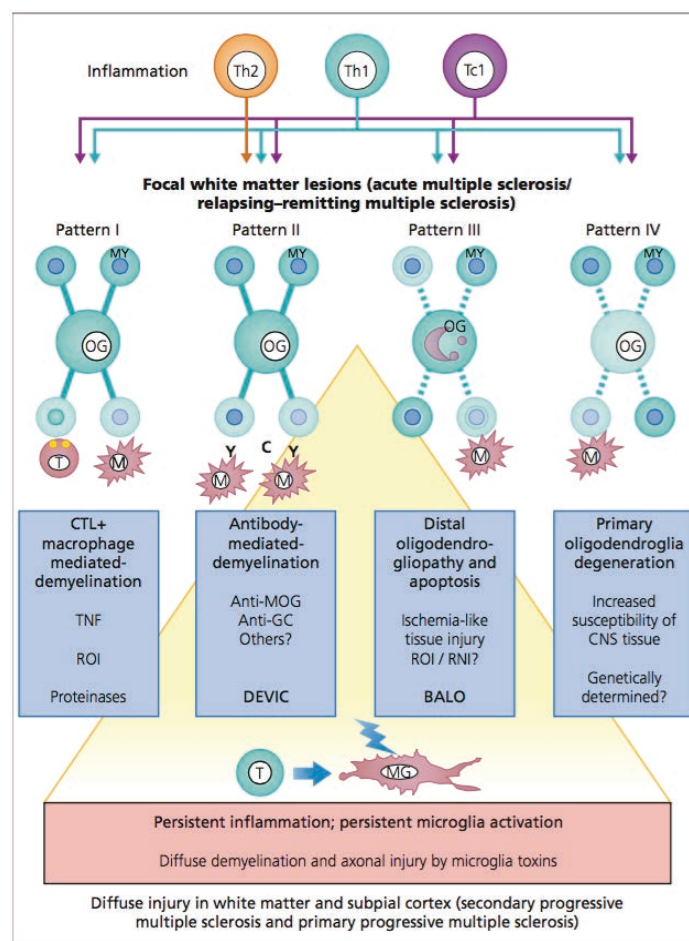


Figura 9. Patrones de desmielinización (68). T: T cell. Th1: CD4 T helper 1. Th2: CD4 T helper 2. Tc1: Cytotoxic T cell CD8. MY: myelin. OG: oligodendrocyte. M: macrophage. C: complement. MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein. ROI: reactive oxygen intermediates.

Existen otras enfermedades desmielinizantes idiopáticas del SNC con un patrón clínico-patológico diferente al observado en la EM: la variante maligna de Marburg, la esclerosis concéntrica de Balo, la neuromielitis óptica (o enfermedad de Devic) y la encefalomyelitis aguda diseminada.

II.1.4. Clínica y fenotipos clínicos.

La característica clínica más relevante de la EM es su gran variabilidad, ya que los diferentes síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones desmielinizantes, que pueden aparecer en cualquier nivel del SNC.

Inicialmente el 85-90% de los pacientes presenta un curso clínico caracterizado por la aparición de exacerbaciones o “brotes” de disfunción neurológica, más o menos reversible, que recurren cada cierto tiempo, se correlacionan patológicamente con una placa desmielinizante aguda activa y que, a medida que se repiten, pueden determinar la aparición de secuelas funcionales neurológicas.

Los brotes en EM se definen en la actualidad como la aparición de nuevos síntomas relatados por el paciente ó de nuevos signos objetivos de disfunción neurológica típicos y compatibles con un proceso inflamatorio desmielinizante del SNC, de instauración actual o pasada, de al menos 24 horas de duración en pacientes que estaban estables en los 30 días previos sin relación con infección activa o fiebre. Cuando la separación temporal entre dos o más brotes es menor de 30 días, para que puedan ser considerados como brotes diferentes o independientes, tienen que verse afectados sistemas funcionales del SNC diferentes. (69)

La mielina, entre otras funciones, facilita la conducción nerviosa, por lo que, al ser la esclerosis múltiple una enfermedad desmielinizante, inicialmente todos los síntomas derivan del defecto funcional secundario al enlentecimiento de la conducción nerviosa en los axones desnudos del SNC. La conducción nerviosa se puede ver aun más enlentecida ante determinadas condiciones ambientales como la hipertermia (el aumento de temperatura corporal y/o ambiental agrava los síntomas). En la EM podemos encontrar cualquier manifestación clínica derivada de la afectación del SNC, aunque hay síntomas y signos que, si aparecen en individuos con edad y sexo característicos, son muy sugerentes de la enfermedad:

Oftalmoplejía internuclear, signo del uno y medio, neuralgia del trigémino, neuritis óptica retrobulbar, fenómeno de Uhthoff, mielitis transversa y signo de Lhermitte, entre otros.

Los sistemas funcionales del SNC más frecuentemente afectados en momento del diagnóstico de la EM son (de mayor a menor frecuencia): Función sensitiva (principalmente parestesias e hipoestesia), motora (principalmente debilidad y espasticidad), visual (principalmente déficit visual y diplopía) y cerebelosa (principalmente temblor y alteración en la coordinación). Existen otros síntomas que, aún siendo menos frecuentes, presentan una clara correlación anatomo-clínica como la disfunción sexual y urinaria y el dolor, mientras otros como la afectación cognitiva, la afectación emocional y la fatiga suponen, todavía en la actualidad, una verdadera incógnita en cuanto a su fisiopatología (**Figura 10**) (8, 70).

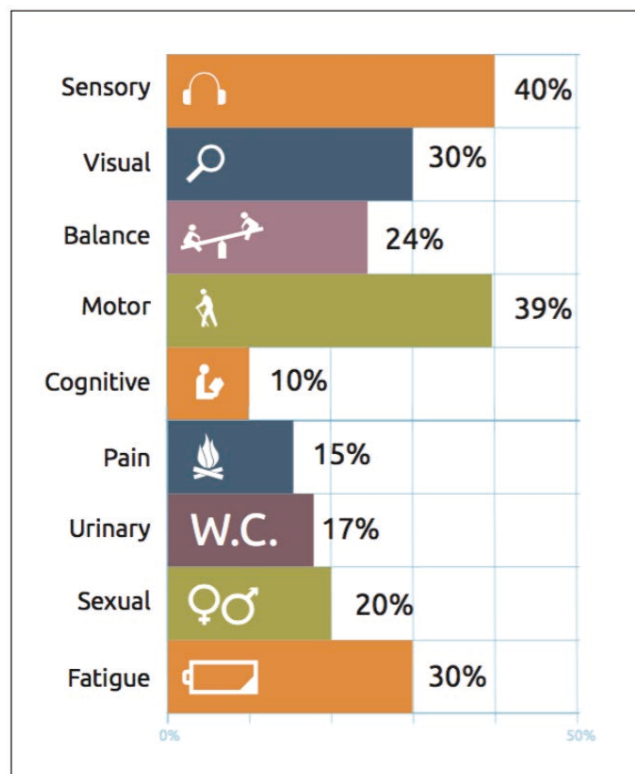


Figura 10. Síntomas más frecuentes en EM en el momento del diagnóstico (8).

II.1.4.1. Síntomas motores.

Durante el curso de la enfermedad, los pacientes muestran un patrón característico de disfunción motora como resultado de la lesión crónica de la motoneurona superior, siendo la espasticidad el principal componente.

Las principales manifestaciones clínicas motoras son la debilidad en forma de paraparesia, hemiparesia ó monoparesia, pérdida de destreza en maniobras que requieren precisión y aparición de espasticidad, clonus y espasmos. El origen de la espasticidad es generalmente espinal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores y al tronco. Con el curso de la enfermedad, los pacientes experimentan un aumento del tono flexor, que puede originar caídas súbitas y espasmos dolorosos en flexión y producir un déficit funcional muy grave hasta hacerlo completamente dependiente. Los signos piramidales acompañantes incluyen la ausencia de los reflejos abdominales, reflejos osteo-tendinosos exaltados con respuesta poliginética y clónica, reflejos plantares extensores, reflejo mandibular exaltado, y la presencia de reflejos tendinosos clónicos (70).

II.1.4.2. Fenotipos clínicos.

En 1996, la “US National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis”, liderada por Lublin, realizó una definición de consenso sobre 4 “formas clínicas” diferentes de esclerosis múltiple, que se ha mantenido hasta el año 2014 (71):

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR): En el 85-90% de los casos la enfermedad debuta con brotes de intensidad, frecuencia y grado de discapacidad residual variables.
- Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): En la mayor parte de casos es diagnosticada de forma retrospectiva tras comprobar un empeoramiento progresivo de la discapacidad después de una evolución en brotes (EMRR) al inicio de la enfermedad. En la actualidad no se disponen de datos clínicos, inmunológicos ó radiológicos que puedan establecer claramente el punto de transición entre EMRR y EMSP. De forma consensuada se considera que la forma RR ha evolucionado a la forma SP cuando se produce una progresión de la discapacidad

no asociada a brotes de 1 punto si la discapacidad basal en la escala EDSS (acrónimo del idioma inglés “expanded disability status scale”) (72) es \leq de 5,5 puntos y de 0,5 puntos si la discapacidad basal es $>$ de 5,5 puntos. En esta fase, desde el punto de vista patogénico, predominan los fenómenos neurodegenerativos frente a los inflamatorios.

- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP): La discapacidad presenta un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad. Esta forma suele tener una edad de presentación más tardía y representa el 10-15% de los casos al inicio de la enfermedad (73). Mientras algunas evidencias sugieren que la EMPP representa una forma no-inflamatoria de la EM (74), otra serie de datos clínicos, radiológicos y genéticos apuntan a que la EMPP forma parte de espectro de formas progresivas y que las diferencias son más relativas que absolutas (75). No obstante, se considera que la EMPP debe considerarse como una entidad independiente por la ausencia de brotes antes de la progresión de la discapacidad.

- Esclerosis múltiple progresiva-recurrente (EMPR): Al igual que en la EMPP la discapacidad presenta un curso progresivo desde el inicio, pero los pacientes pueden presentar brotes ocasionales.

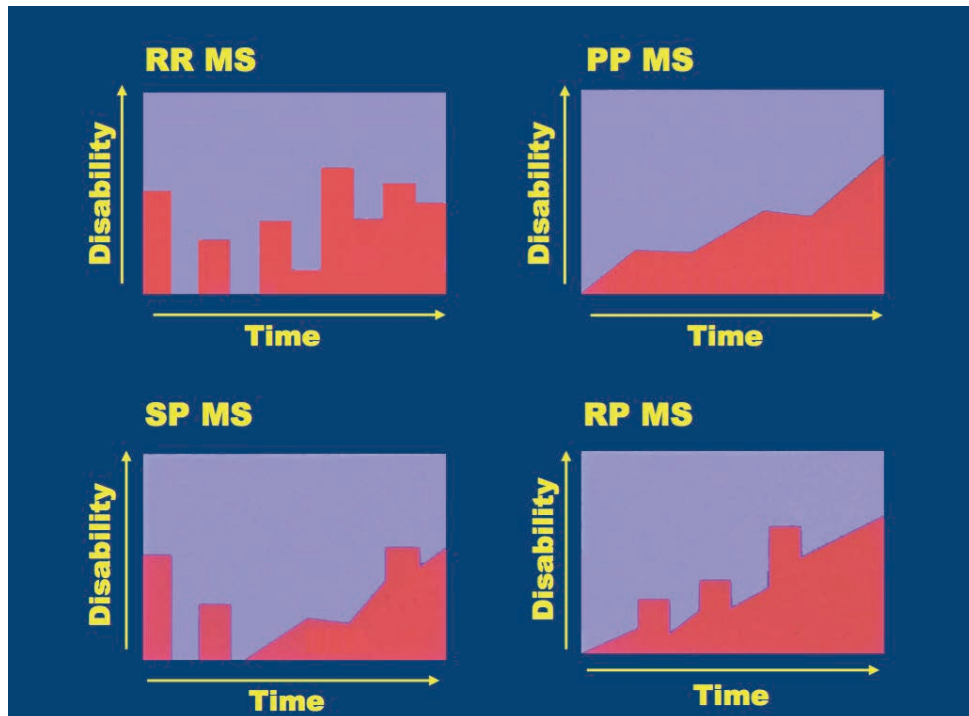


Figura 11. Formas clínicas de EM descritas por Lublin en 1996 (71). RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis. PPMS: primary progressive multiple sclerosis. SPMS: secondary progressive multiple sclerosis. RPSP: relapsing progressive multiple sclerosis (Fuente: cortesía Dr. Goodin).

En el año 2013 (76) el mismo grupo reexaminó los fenotipos clínicos de consenso del año 1996 considerando los avances clínicos, radiológicos y en biomarcadores producidos desde entonces. Las principales novedades de este nuevo consenso, respecto al de 1996, fueron (**Figuras 12 y 13**):

- Se mantienen las descripciones básicas de los fenotipos recurrente y progresivo de 1996 con algunas modificaciones.
 - El fenotipo progresivo-recurrente (EMPR) es eliminado. Esta forma pasa a denominarse primaria progresiva (EMPP) con actividad.
 - El fenotipo primario-progresivo (EMPP) pasa a formar parte del espectro de las formas progresivas.
 - Se define el concepto de “síndrome clínico aislado” ó CIS (acrónimo de “Clinically Isolated Syndrome” en idioma inglés) como la primera manifestación

clínica de una enfermedad con características inflamatorio-desmielinizantes del SNC, que podría corresponder a una EM pero que todavía no cumple los criterios de diseminación en tiempo y/o espacio. El CIS pasa a formar parte del espectro de los fenotipos de EM.

- Se define el concepto de “síndrome radiológico aislado” ó RIS (acrónimo de “Radiologically Isolated Syndrome” en idioma inglés) como un hallazgo incidental en las pruebas de neuroimagen, donde aparecen lesiones de características inflamatorio-desmielinizantes en ausencia de signos ó síntomas. El RIS no pasa a formar parte del espectro de los fenotipos de EM por la ausencia de clínica y porque los hallazgos en neuroimagen de forma aislada pueden ser inespecíficos.

- El concepto de “enfermedad activa” que previamente sólo se podía establecer por la presencia de brotes pasa a establecerse también por la presencia de actividad en resonancia magnética (RM). Es decir, la actividad clínica (brotes) es equiparada con la actividad radiológica (lesiones captantes de contraste en secuencia T1 y aparición de nuevas lesiones ó aumento de tamaño de las ya existentes en secuencia T2).

- El concepto de “enfermedad activa” se aplica tanto a las formas RR como a las formas progresivas.

1996 VS 2013 MS PHENOTYPE DESCRIPTIONS – RELAPSING-REMITTING DISEASE

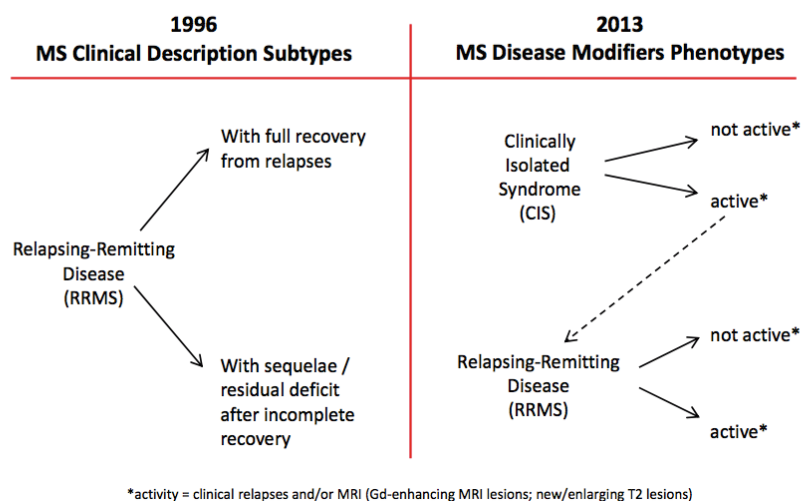


Figura 12. Cambios en los fenotipos para las formas recurrentes (76) en el año 2013 respecto al año 1996 (Fuente: cortesía Dr. Lublin).

1996 VS 2013 MS PHENOTYPE DESCRIPTIONS – PROGRESSIVE DISEASE

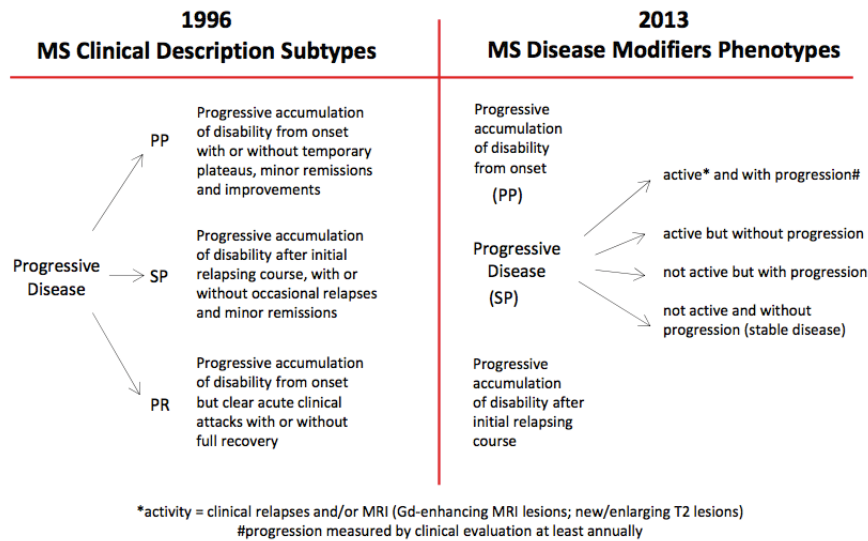


Figura 13. Cambios en los fenotipos para las formas progresivas (76) en el año 2013 respecto al año 1996 (Fuente: cortesía Dr. Lublin).

II.1.4.3. Evaluación clínica.

En la actualidad, en el manejo de la EM no se dispone de un marcador biológico o morfológico con un grado de precisión capaz de establecer el grado de afectación y evolución de los pacientes, fundamentalmente con el propósito de optimizar las posibilidades terapéuticas.

Utilizar instrumentos útiles y consensuados en la determinación del grado de actividad de la enfermedad, grado de deterioro neurológico y la discapacidad derivada de éste es una tarea difícil y complicada. Como herramienta para esta determinación y como marcadores clínicos de la evolución de la enfermedad se han propuesto diversos parámetros y escalas clínicas de valoración de la disfunción neurológica:

- La actividad clínica inflamatoria de la enfermedad puede determinarse mediante el número de brotes anual que un paciente presenta, expresado mediante la tasa anualizada de brotes (TAB).

- La actividad de la enfermedad también puede determinarse mediante el número de lesiones que presentan captación de contraste en resonancia magnética (RM) en secuencia T1 y por el número de lesiones nuevas en secuencia T2. En la fase RR se recomienda realizar una RM anual (76).

- La progresión de la discapacidad se determina mediante la puntuación en la escala ampliada del grado de discapacidad, EDSS de Kurtzke (72).

En la actualidad, la escala más utilizada para evaluar el grado de discapacidad es la EDSS, desarrollada por Kurtzke en 1955 y revisada y ampliada en 1983. Esta escala puntúa en grado de discapacidad de 0 puntos (normalidad) a 10 puntos (muerte por EM), con intervalos de 0,5 puntos. La puntuación se obtiene de la valoración cuantitativa de las alteraciones presentes en los sistemas funcionales que componen siete subescalas (piramidal, cerebelo, troncoencéfalo, sistema sensitivo, esfínteres, visión, estado mental) (72).

La puntuación entre 0 y 1.5 sólo puede aplicarse si no existe restricción alguna en la marcha. La puntuación entre 2 y 5 queda establecida por la puntuación en los diferentes sistemas funcionales considerando el grado de restricción en la marcha. La puntuación por encima de 5.5 está definida exclusivamente por la capacidad de deambulación y el grado de asistencia o ayuda que se requiere para ello (**Figura 14**).

La escala permite al clínico evaluar la virulencia y agresividad de la enfermedad en un paciente concreto a lo largo del tiempo y detectar el momento en que evoluciona a la forma SP. Debe ser aplicada por un neurólogo específicamente entrenado, para reducir en la medida de lo posible la variabilidad intra e inter-observador.

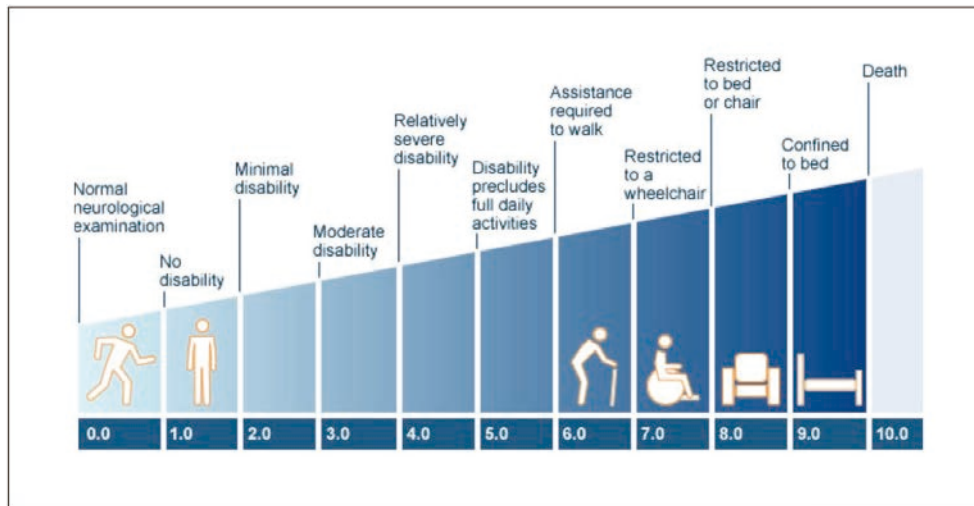


Figura 14. Escala ampliada del grado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke (72) (Fuente: www.esclerosismultiple.com).

II.1.5. Historia natural.

El conocimiento de la historia natural de la EM es de una enorme trascendencia al permitir comprender el elevado grado de discapacidad que pueden alcanzar los pacientes afectados cuando no se intenta modificar farmacológicamente el curso la enfermedad, establecer la duración, características y relación de las fases RR y SP, la relación de ambas con los brotes y los factores pronósticos en función de la evolución.

Este conocimiento tiene una vertiente terapéutica práctica incuestionable, ya que en la actualidad sólo existen opciones farmacológicas modificadoras del curso de la enfermedad para los pacientes que presentan un fenotipo RR. Cuando la enfermedad evoluciona al fenotipo SP, en el que predominan los fenómenos neurodegenerativos, no existen opciones de tratamiento.

Desde los primeros estudios de historia natural se comprobó que esta enfermedad es gravemente discapacitante. Entre 11 y 15 años después del debut de la enfermedad casi 2/3 partes de los pacientes diagnosticados de EM (57.6%) habrían evolucionado de la forma RR a la forma SP y unos 26 años después del debut casi la totalidad de ellos (88.9%) (77).

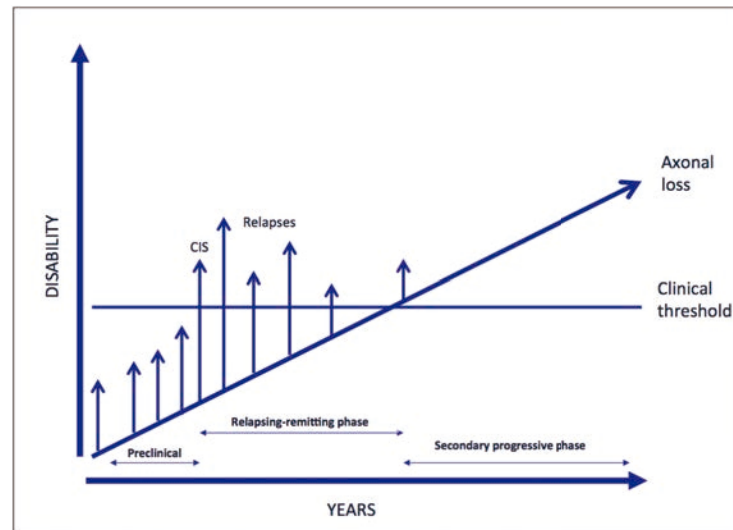


Figura 15. Historia natural de la esclerosis múltiple (Fuente: autor).

Inicialmente la acumulación de discapacidad y la evolución a la fase SP se relacionaba exclusivamente con las secuelas residuales producidas por los sucesivos brotes (con el paso del tiempo la recuperación de los brotes es incompleta y se acumula discapacidad). Lublin et al. (78) realizó un estudio en una población de 224 pacientes, demostrando que después de sufrir un brote en el 42.4% de los pacientes se produce un incremento en la discapacidad basal residual de 0.5 puntos o más en la escala EDSS, y en el 28.1% de los pacientes este incremento es de 1 punto ó más.

Las características de los brotes también influyen en la discapacidad residual y en el riesgo de evolución a la forma SP. Así, el tiempo en evolucionar a la fase SP es menor y el riesgo de presentar precozmente más discapacidad es mayor si durante los dos primeros años del diagnóstico de la enfermedad se produce un elevado número de brotes (TAB mayor), si el lapso de tiempo que transcurre entre el primer y el segundo brote es menor (79) y si quedan secuelas después de los primeros brotes (80). En cambio, el número total de brotes durante la fase RR no parece tener relación con la evolución a la fase SP (**Figura 16**) (79).

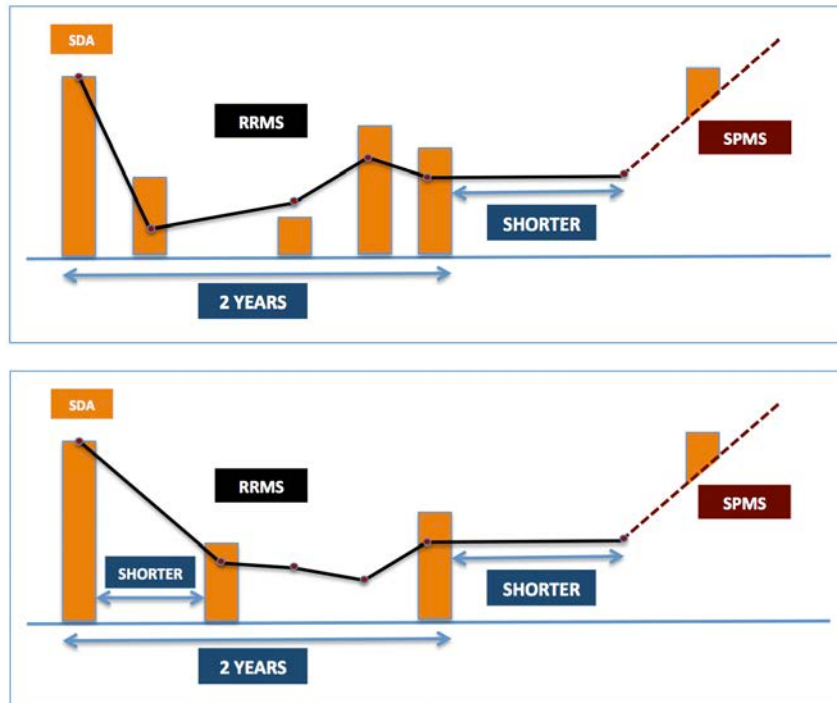


Figura 16. Influencia de las características de los brotes en la **historia** natural (79). SDA: síndrome desmielinizante aislado (síndrome clínico aislado). RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis. SPMS: secondary progressive multiple sclerosis (Fuente: autor).

Parece que estos brotes y sus características sólo influirían en la evolución de la EM hasta que los pacientes alcanzan un grado de discapacidad concreto, después los brotes no influirían en la evolución. En dos estudios de historia natural muy similares se considera que la evolución de la EM tiene dos fases:

- Una primera fase en la que el tiempo en evolucionar de una puntuación EDSS de “0” a una puntuación de “3” (81) ó “4” (82) es variable para cada paciente y en la que probablemente influyan los brotes y sus características.
- Una segunda fase, que no se ve influida por de lo que ha sucedido en la primera (“amnésica de la primera”) y que en muchos casos coincide con el inicio del fenotipo clínico SP. En un estudio (81), en esta fase, el tiempo en evolucionar de una puntuación EDSS de 3 a 6 fue similar para todos los pacientes (**Figura 17**). En el otro estudio (82) la puntuación EDSS pasó de 4 a 6, de 4 a 7 y de 6 a 7 en el mismo tiempo en pacientes con formas RR y en pacientes con formas progresivas desde el

inicio (PP), así como en pacientes con formas progresivas con y sin brotes. Muy probablemente en esta segunda fase corresponde con el inicio de procesos neurodegenerativos e inflamatorios crónicos irreversibles que no se ven influenciados por los brotes.

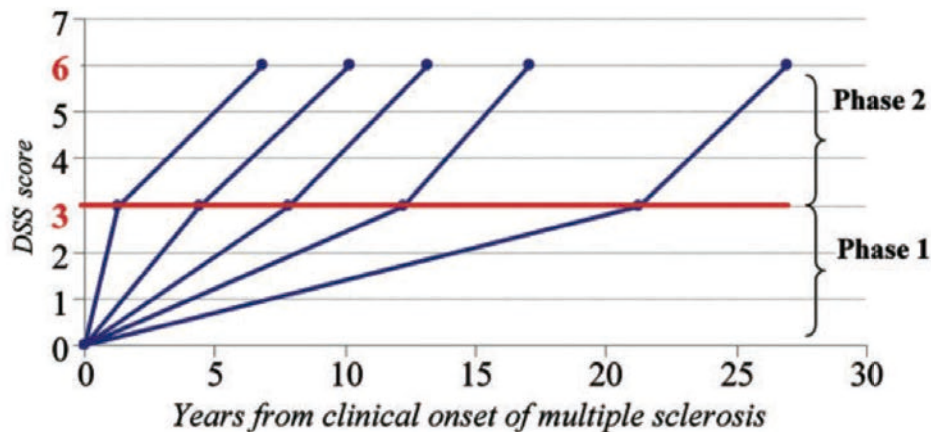


Figura 17. Fases en la historia natural de la EM según Leray et al (81).

En cambio, recientes estudios indican que la presencia de brotes en los fenotipos progresivos hace que los pacientes alcancen antes un grado de discapacidad más grave (83) y resaltan su influencia en la discapacidad en los fenotipos RR (84, 85).

Otros factores pronósticos que favorecen que los pacientes alcancen antes un mayor grado de discapacidad son la existencia de afectación esfinteriana y/o motora y/o polisintomática al inicio de la enfermedad (84), alcanzar de forma precoz una puntuación en la escala EDSS de 3 (86) ó de 4 (84), presentar secuelas graves tras el primer brote y una edad de inicio de la enfermedad mayor de 40 años (84).

Aunque clásicamente se ha afirmado que en los pacientes con EM la tasa de mortalidad no estaba aumentada, recientes estudios demuestran que la esperanza de vida en la población con EM se reduce entre 7 y 14 años comparada con la población sana (86) y esto se produce de forma más significativa cuando el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico supera los 20 años (87).

II.1.6. Diagnóstico y criterios diagnósticos.

Pese a los avances en este campo, el diagnóstico de la EM debe realizarse en el “contexto clínico adecuado”, aunque en la actualidad la RM juega un papel fundamental en el proceso diagnóstico.

Desde el punto de vista conceptual, para realizar un correcto abordaje diagnóstico inicial debemos continuar empleando la premisa que John Kurtzke estableció en 1974: “*Multiple sclerosis is what a good clinician would call multiple sclerosis*” (71), entendiendo que esta afirmación, aún contextualizada a nuestros días, lleva implícito que el guión que se debe seguir durante la anamnesis, exploración y realización de estudios para-clínicos ha sufrido pocas variaciones desde entonces:

- ¿Son los síntomas y su historia clínica compatible con EM?
- ¿Los síntomas y signos se explican por lesiones con diferente ubicación en el SNC?
- ¿Las lesiones son de características inflamatorio-desmielinizantes?
- ¿Se está viendo afectado el SNC por una alteración inmunológica?
- ¿Existe un diagnóstico alternativo, mejor que la esclerosis múltiple, que explique el cuadro clínico que tiene el paciente?, es decir, ¿existe una explicación mejor que la EM para su enfermedad?

Cuando el cuadro clínico es compatible, el diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en dos estudios paraclínicos: Resonancia magnética y estudio de LCR.

II.1.6.1. Resonancia magnética.

La RM es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC en pacientes con EM (88, 89). Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas como con el grado de discapacidad futura (88, 90).

La RM convencional sin contraste detecta un 95% de las lesiones, que se muestran hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica (DP)

e hipointensas en secuencias ponderadas en T1. La utilización de contraste (gadolinio) en secuencia T1 permite conocer la actividad de las lesiones (sólo estas captan gadolinio). La traducción patogénica de la captación de contraste es la rotura de la barrera hematoencefálica por inflamación-desmielinización activa. La captación de contraste por parte de las lesiones puede producirse de forma homogénea, en círculo abierto y/o en diana. En RM convencional se encuentran esencialmente dos tipos de lesiones (89, 90):

- Lesiones inflamatorio-desmielinizantes, hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 y DP, con morfología circular y ovoide, perpendiculares al eje longitudinal del cerebro y con localización predominantemente periventricular, sin respetar las fibras en U subcorticales. Cuando parecen emerger del cuerpo caloso se denominan “dedos de Dawson”

- “Agujeros negros” (“black holes” en idioma inglés): Lesiones cerebrales hipointensas en secuencia ponderada en T1, que corresponden con placas desmielinizantes antiguas, con un grado de degeneración axonal variable (depende de la densidad axonal residual) aunque irreversible.

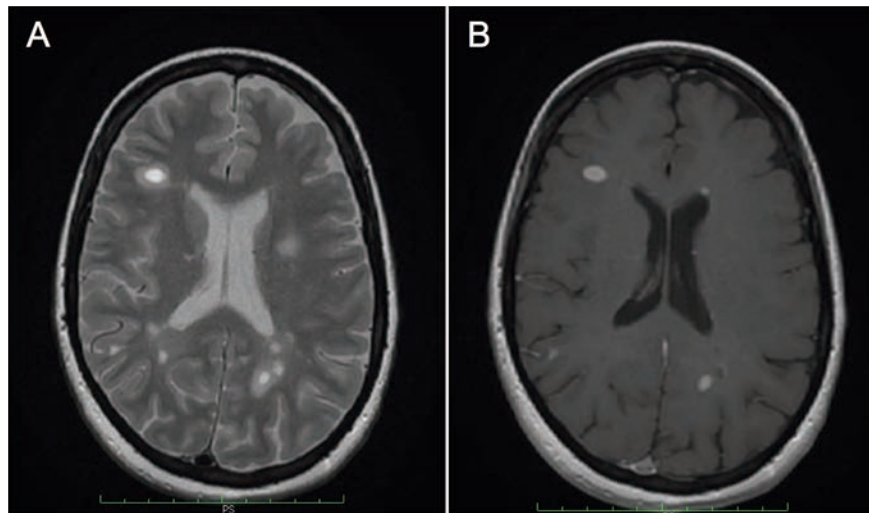


Figura 18. Imágenes de RM con lesiones típicas de EM. (A) Secuencia ponderada en T2. (B) Secuencia ponderada en T1 + gadolinio (Fuente: autor).

II.1.6.2. Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR).

El análisis del LCR continúa siendo una exploración paraclínica muy importante que apoya el diagnóstico de EM, aunque en la actualidad haya desaparecido de los criterios diagnósticos de EMRR (no así de los de EMPP) (69).

El estudio más importante es un método diagnóstico cualitativo consistente en la detección de un depósito significativo de anticuerpos, del mismo peso molecular, en forma de bandas al realizar un isoelectroenfoque e inmunodetección en LCR. El hallazgo de este depósito de anticuerpos se denomina presencia de bandas oligoclonales (BOC). Para la correcta interpretación del estudio hay que comparar la presencia de bandas en LCR y en suero. La presencia de BOC en LCR y su ausencia en suero indica la existencia de clones de células B a nivel intratecal sintetizando anticuerpos. Aunque la presencia de BOC en LCR apoya el diagnóstico, no es patognomónica.

Se pueden encontrar dos tipos de BOC:

- IgG: Aparecen en el 95% de los pacientes con EM. Su presencia ayuda al diagnóstico temprano y aumentan el riesgo de conversión de CIS a EM (91).
- IgM: Su detección es menos frecuentes. Las BOC IgM-lípido específicas se relacionan con un mal pronóstico de la EM (92, 93).

Existen cuatro patrones de presencia de BOC IgG:

- Patrón policlonal en suero y LCR: Sin bandas en ambas muestras.
- Patrón en espejo entre suero y LCR: Aparecen las mismas BOC en suero y LCR. Típico de enfermedades infecciosas y autoinmunes diferentes a la EM.
- Patrón "más que": Presencia de mayor número de BOC en LCR que en suero. Típico de EM.
- Patrón policlonal en suero y BOC presentes en la muestra pareada de LCR: Típico de EM.

El Index IgG o índice de TIBBLING es un método cuantitativo para detectar la producción intratecal de anticuerpos. Un índice menor de 0.8 indica normalidad. Un índice mayor de 0.8 indica producción intratecal de anticuerpos:

$$\frac{\text{IgG LCR/IgG suero}}{\text{ALB LCR/ALB suero}} \quad \text{VN} < 0.8$$

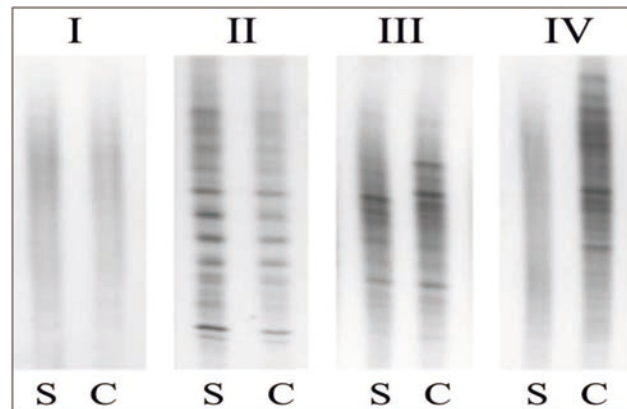


Figura 19. Patrones de bandas oligoclonales (BOC) en suero (S) y LCR (C). I: patrón policlonal en suero y LCR. II: patrón en espejo. III: patrón “más que”. IV: patrón policlonal en suero y BOC presentes en LCR. (Fuente: cortesía Dra. Villar).

II.1.6.3. Criterios diagnósticos en EMRR.

En la actualidad los criterios diagnósticos para EMRR vigentes son los criterios de McDonald (revisión de 2010) (69). Igual que sus versiones anteriores (2001 y 2005) (94, 95), se basan en los criterios de Poser del año 1983 (96).

Los criterios de Poser eran puramente clínicos, y permitían establecer el diagnóstico definitivo de EM cuando se daban las dos siguientes premisas en el paciente:

- Al menos 2 brotes de afectación neurológica. En los criterios actuales corresponden al concepto “tiempo”.
- Evidencia clínica de al menos 2 lesiones en la exploración neurológica; evidencias clínicas distintas por corresponder con lesiones ubicadas en lugares diferentes del SNC. En los criterios actuales corresponden al concepto “espacio”.

Los criterios de McDonald mantienen la necesidad de que existan 2 brotes y evidencia clínica de dos lesiones para poder establecer el diagnóstico, pero introducen la RM en el esquema general del diagnóstico, de modo que podamos llegar a un diagnóstico definitivo de EM sustituyendo los brotes y la evidencia clínica de lesiones de Poser por determinados criterios de RM. En los criterios de McDonald, en lugar de hablar de “brotes” y de “evidencia clínica de lesiones”, se

incorporan dos conceptos nuevos en relación con la enfermedad: Diseminación temporal de la enfermedad (DIT) en referencia a los brotes y diseminación espacial de la enfermedad (DIS) en referencia a la existencia de lesiones independientes y diferentes en el SNC.

Así, los criterios de diseminación temporal y espacial clínicos de McDonald 2010 son los mismos que los de Poser:

- Diseminación temporal de la enfermedad (DIT): Presencia de al menos dos brotes.
- Diseminación espacial de la enfermedad (DIS): Evidencia clínica de al menos dos lesiones en el SNC.

Los criterios de diseminación temporal y espacial de resonancia magnética de McDonald 2010 son:

- Diseminación temporal de la enfermedad (DIT): Se puede demostrar por (cualquiera de ellas):
 1. ≥ 1 lesión nueva en T2 y/o ≥ 1 lesión GD positiva en el seguimiento por RMN, con referencia a una RM basal, independientemente de la fecha de la RMN basal (y en cualquier momento de la evolución).
 2. Presencia simultánea de lesiones asintomáticas GD positivas y no GD positivas en cualquier momento de la evolución.
- Diseminación espacial de la enfermedad (DIS): Puede ser demostrada por ≥ 1 lesión asintomática en T2 en al menos 2 de las 4 localizaciones típicas de la enfermedad:
 1. Periventricular.
 2. Yuxtacortical.
 3. Infratentorial (tronco+cerebelo).
 4. Médula espinal.

Según los criterios de Mc Donald de 2010 se puede establecer el diagnóstico de EMRR en cualquiera de las siguientes 4 situaciones:

	Clinica y exploración	Demostración de diseminación temporal (DIT)	Demostración de diseminación espacial (DIS)
A.	≥2 brotes + ≥2 áreas afectas	No precisa	No precisa
B.	≥2 brotes + 1 área afectada	No precisa	RM DIS 2010
C.	1 brote + ≥2 áreas afectas	RM seriadas (DIT 2010) RM Gd+ y Gd- (DIT 2010) Esperar 2º brote clínico	No precisa
D.	1 brote + 1 área afectada	RM seriadas (DIT 2010) RM Gd+ y Gd- (DIT 2010) Esperar 2º brote clínico	RM DIS 2010

A. ≥ 2 brotes de enfermedad + ≥ 2 lesiones independientes en la exploración. En teoría no haría falta realizar RM para llegar al diagnóstico, pero en la actualidad resulta impensable realizar un diagnóstico de RM sin el apoyo de una RM.

B. ≥ 2 brotes de enfermedad + 1 lesión en la exploración: Para el diagnóstico hace falta DIS mediante RM ó un 2º brote clínico.

C. 1 brote de enfermedad + ≥ 2 lesiones independientes en la exploración: Para el diagnóstico hace falta DIT mediante RM.

D. 1 brote de enfermedad + 1 lesión en la exploración: Para el diagnóstico es necesario DIS mediante RM y DIT mediante RM ó un 2º brote clínico.

II.1.6.4. Criterios diagnósticos en EMPP.

Para poder establecer el diagnóstico de EMPP según los criterios de McDonald 2010 (69) es necesaria una confirmación de la progresión de los síntomas durante un año (determinada de forma prospectiva o retrospectiva), y que se cumplan 2 de las 3 siguientes condiciones:

a) Evidencia de DIS en el cerebro, basado en la presencia de ≥1 lesiones en secuencia T2 en al menos una de las regiones características de EM:

- Periventricular.
- Yuxtacortical.
- Infratentorial (tronco+cerebelo).

b) Evidencia de DIS en la médula espinal, basado en la presencia de ≥2 lesiones en secuencia T2 en la médula.

c) Presencia de BOC en LCR o elevación del índice IgG.

II.1.7. Tratamiento.

El abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple se basa en cuatro pilares fundamentales: Tratamiento del brote, tratamiento modificador del curso de la enfermedad, tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador.

II.1.7.1. Tratamiento del brote.

Antes de iniciar el tratamiento resulta importante descartar que el paciente presente un pseudobrote, que es una reaparición o un incremento de los síntomas previos en relación con episodios febriles, hipertermia ambiental, esfuerzos extremos, privación de sueño, alteraciones metabólicas, ciclo menstrual o algunas medicaciones; estos síntomas pueden durar horas o pocos días y suelen remitir cuando el agente causal deja de actuar (97).

La pauta más aceptada para el tratamiento del brote consiste en la administración de glucocorticoides. Se utiliza megadosis de metilprednisolona (MP) en dosis de 1 g intravenoso durante 3-5 días, disuelta en 250 ml de suero fisiológico y asociada a protección gástrica. En algunos casos, sobre todo cuando se utiliza durante 5 días, se puede administrar prednisona oral en dosis descendente. La MP acorta la duración e intensidad del brote, pero no está demostrado que mejore el pronóstico de la enfermedad a largo plazo. No está definitivamente establecido cuándo iniciar el tratamiento y qué brotes se deben tratar, aunque se aconseja tratar los brotes con síntomas visuales, los motores y los propioceptivos. Se ha señalado que la administración oral de MP a la misma dosis puede tener una eficacia similar, aunque habitualmente esta vía se reserva para cuando no es posible su administración intravenosa.

Los efectos secundarios inmediatos son aumento transitorio de la presión arterial, hiperglucemia, enrojecimiento facial y sabor metálico durante la perfusión, y horas más tarde insomnio, cambios de humor y, en algunos pacientes, molestias gástricas. Son muy infrecuentes la psicosis aguda, la arritmia cardíaca y la anafilaxia. Los edemas en extremidades inferiores se describieron con más frecuencia cuando los brotes se trataban con ACTH vía intravenosa (hormona adrenocorticotropa), que en la actualidad es un tratamiento en desuso (97-99).

En brotes de intensidad grave, refractarios a tratamiento con MP, se puede realizar tratamiento con plasmaféresis. No se conoce su mecanismo de acción, pero

actuaría eliminando factores solubles pro-inflamatorios plasmáticos, anticuerpos y citoquinas que al estar rota la BHE, circularían libremente entre los dos compartimentos (SNC y sistémico), perpetuando la inflamación y desmielinización. De forma estándar suelen realizarse 7 sesiones a día alternos (97-102), aunque el número final depende de la respuesta clínica y de la tolerancia. Está contraindicada en pacientes con trastornos de coagulación e inestabilidad hemodinámica.

II.1.7.2. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

Desde el año 1994 se han aprobado en la Unión Europea 12 fármacos modificadores del curso de la enfermedad (MCE). Los objetivos principales de estos tratamientos coinciden con los establecidos en el diseño de los diferentes ensayos clínicos en los que demostraron su eficacia: reducir la tasa de brotes, la progresión de la discapacidad a largo plazo y el acúmulo de lesiones en la RM.

El primero de los fármacos aprobados fue el interferón beta 1b (Betaferón®), al que siguió el interferón beta 1a intramuscular (Avonex®), el interferón beta 1a subcutáneo (Rebif®) y el acetato de glatirámero (Copaxone®). Más adelante se introdujo mitoxantrone (Novantrone®), y años más tarde el primer anticuerpo monoclonal, natalizumab (Tysabri®). Posteriormente se aprobó Fingolimod (Gilenya®), el primero de los agentes orales, y en 2014 cuatro fármacos: 2 agentes orales más: teriflunomida (Aubagio®) y dimetilfumarato (Tecfidera®), otro anticuerpo monoclonal, alemtuzumab (Lemtrada®) y también el interferón beta 1a pegilado (Plegridy®). En el año 2016 se ha aprobado un nuevo anticuerpo monoclonal, daclizumab (Zinbryta®) (103).

Los 12 fármacos aprobados mejoran estas tres variables clínicas en mayor o menor medida y en función de esto tienen indicación en los diferentes fenotipos de la enfermedad (104-115). Todos han demostrado eficacia en EMRR; varios de ellos han sido eficaces en el CIS demorando la aparición de un siguiente evento desmielinizante o de nuevas lesiones en la RM; otros han mostrado eficacia en formas secundariamente progresivas asociadas a brotes. Ninguno de ellos ha demostrado modificar la progresión primaria o secundaria cuando no estaba acompañada de brotes (103).

II.1.7.2.1. Tratamiento del síndrome clínico aislado.

Si el primer episodio desmielinizante cumple criterios de diseminación espacial (DIS), el riesgo de evolucionar a EMMR es elevado, por lo que se debe iniciar tratamiento MCE. Los fármacos con indicación en estos casos son los 3 interferones beta no pegilados y el acetato de glatirámico (103).

II.1.7.2.2. Tratamiento de la EMRR.

Todos los fármacos enumerados tienen indicación en EMRR. Los 4 interferones beta, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetilfumarato se utilizan como terapias iniciales cuando la enfermedad debuta de forma no agresiva. Los denominados inmunosupresores selectivos, natalizumab, fingolimod y alemtuzumab, se utilizan en fenotipos EMRR graves desde el inicio y cuando se produce una respuesta subóptima a las terapias iniciales. Mitoxantrone en la actualidad ha caído en desuso por su cardiotoxicidad y riesgo de inducir leucemia. En el momento de redacción de esta tesis doctoral las agencias reguladoras todavía no se habían pronunciado sobre el posicionamiento terapéutico de daclizumab.

Existen muchos algoritmos de tratamiento y escalado terapéutico, tendiéndose a denominar a las terapias iniciales como “fármacos de primera línea” y a los inmunosupresores selectivos como “fármacos de segunda línea”. Esta estrategia escalonada, piramidal o en líneas de tratamiento, heredada principalmente de protocolos oncológicos, consiste en utilizar inicialmente fármacos con una eficacia moderada y un perfil de seguridad elevado (baja toxicidad), y si la actividad de la EM persiste o aumenta (respuesta subóptima) cambiar a fármacos de mayor eficacia, pero con mayor potencial de toxicidad. Mientras que en algunas enfermedades oncológicas la utilización de segundas y terceras líneas de tratamiento llevan aparejado un peor pronóstico de supervivencia respecto a primeras líneas, por la gravedad de la enfermedad, en esclerosis múltiple la utilización del modelo de líneas terapéuticas produce la paradoja de que cuando la mala evolución de la enfermedad obliga a cambiar a una mal llamada “segunda línea” (inmunosupresor selectivo) el pronóstico de la EM mejora (116-118). En cualquier caso, el hecho de que la respuesta a la terapia inicial sea óptima en muchos casos, el riesgo de toxicidad de los inmunosupresores selectivos y las características concretas de la enfermedad en cada paciente, exigen

al clínico un ejercicio de individualización del tratamiento, contrario a la utilización indiscriminada de un único grupo terapéutico. Existen pocos estudios en los que se compare la eficacia entre terapias iniciales MCE. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en EMRR en el que se analizaron 386 pacientes en tratamiento con IFNB-1a subcutáneo y 378 con AG no se encontraron diferencias de eficacia entre ambos (119). AG también mostró una eficacia clínica similar a dos dosis distintas de IFNB-1b (250 y 500 microgramos) en un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se analizaron más de 2.000 pacientes con EMRR (120). En otro estudio se realizó RM mensual durante dos años a 75 pacientes con EMRR divididos en dos grupos de tratamiento con IFNB-1b y AG, presentando ambos tratamientos una eficacia similar en su capacidad para reducir el número de lesiones activas en RM y en la tasa anualizada de brotes (121). De todos los algoritmos, el propuesto por la Sociedad Alemana de Neurología (122) es el que más se ajusta a la práctica clínica habitual (**Figura 20**).

Indikation		CIS ^a	RRMS ^a			SPMS ^a		
Verlaufsmodifizierende Therapie	Hoch-aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ^b	3. Wahl Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe	
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a l.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c.	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a l.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - PEG-IFN-β 1a s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin) ^b (- Nig) ^c				- Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ^b	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ^b
Schub-therapie			2. Wahl Plasmaseparation					
			1. Wahl Methylprednisolonpuls					

Figura 20. Algoritmo terapéutico propuesto por la Sociedad Alemana de Neurología (122). Verlaufsmodifizierende Therapie: Tratamiento del curso de la enfermedad. Schub-therapie: Tratamiento del brote. Hoch-aktive Verlaufsform: Curso muy activo. Milde/moderate Verlaufsform: Curso leve-moderado. Wahl: elección. CIS: Síndrome clínico aislado. RRMS: Esclerosis múltiple recurrente-remitente. SPMS: Esclerosis múltiple secundaria progresiva. Mit aufgesetzten Schüben: Con brotes añadidos. Ohne aufgesetzten Schüben: Sin brotes añadidos.

Por tanto, la experiencia clínica está haciendo a los neurólogos evitar la inflexibilidad impuesta por las denominadas “líneas de tratamiento” para establecer estrategias de tratamiento (123) personalizadas (**Figura 21**) en función de variables como evolución clínica, factores de mal pronóstico, riesgo de la enfermedad, balance riesgo/beneficio de los fármacos, características personales de paciente, efectos adversos, intolerancia, edad, sexo, enfermedades y tratamientos concomitantes, expectativas de embarazo, factores fármaco-económicos y preferencias del propio paciente.

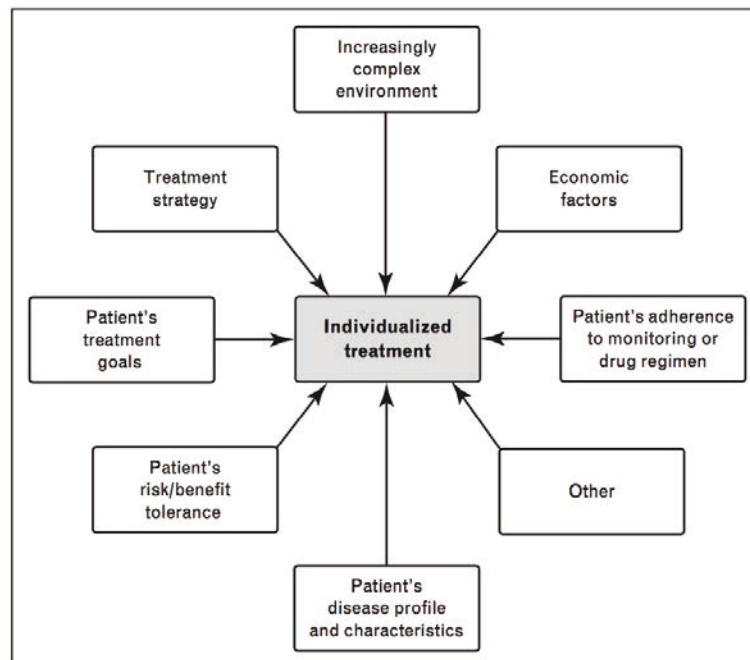


Figura 21. Consideraciones para la individualización del tratamiento (123).

Ninguno de los medicamentos aprobados para la EMRR está autorizado para el uso durante el embarazo (103), aunque el acetato de glatirámero es el único clasificado en la categoría B (estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados en humanos) de la FDA (124).

II.1.7.2.3. Tratamiento de los fenotipos progresivos.

Únicamente la EMSP con brotes (activa) es susceptible de tratamiento MCE y exclusivamente con interferón beta 1b y beta 1a subcutáneo (125, 126). Mitoxantrone, también aprobado para EMSP con brotes, no se utiliza por las razones anteriormente expuestas. En el momento de la redacción de esta tesis doctoral ningún fármaco MCE había recibido aprobación para su utilización en fenotipos progresivos (SP y PP) sin brotes.

II.1.7.2.4. Interferón beta.

El interferón (IFN) beta existe para uso clínico en la EM en dos formas: IFN-beta 1b y IFN-beta 1a, ambos recombinantes, se generan mediante ingeniería genética (127).

El IFN-beta 1b es una proteína no glicosilada, en la que se ha sustituido el aminoácido cisteína por una serina en la posición 17 y se le ha eliminado una metionina terminal, todo ello con la finalidad de estabilizar la molécula.

El IFN-beta 1a es similar al sintetizado por los fibroblastos humanos, con el mismo peso molecular y la misma secuencia de aminoácidos.

El IFN-beta es una molécula pleiotrópica con una gran cantidad de actividades inmunológicas. En la EM se han postulado diferentes formas de actuación, todas ellas con efecto inmunomodulador dirigidas a corregir el desequilibrio en la actuación de linfocitos Th-1 y Th-2:

1. Inhibe la proliferación de linfocitos T y reduce la producción de IFN-gamma.
2. Inhibe la presentación del antígeno a los linfocitos T, con lo que evita su activación y posterior diferenciación en subtipos que lesionan selectivamente la mielina del SNC.
3. Afecta a la expresión de moléculas accesorias necesarias para la presentación de antígenos. Existen estudios en los que se aprecia una disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias y de VCAM-1, ICAM-1 y VLA-4.
4. Incrementa la función supresora de los linfocitos Th-2, y aumenta la secreción de las interleuquinas antiinflamatorias IL-4, IL-10 y TGF-beta.

5. Reduce la captación de gadolinio por parte de las lesiones activas de EM, lo que sugiere que inhibe la ruptura de la BHE, probablemente al actuar sobre la síntesis y expresión de diferentes moléculas: VCAM-1, ICAM-1 y metaloproteasas.

Considerando los resultados de los ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con EMRR (104, 105, 107, 114), se puede afirmar que el interferón beta reduce en un 30-35% la tasa anualizada de brotes, en aproximadamente un 30% el riesgo de progresión de la discapacidad y reduce el grado de actividad radiológica en RM cerebral.

En tres estudios fase 3 con interferón-beta frente a placebo en pacientes con CIS, se produjo una reducción el riesgo de conversión a EMRR (aparición de un segundo brote) a los dos años del 44% con interferón beta 1a intramuscular (128), del 50% con interferón beta-1b (129), y del 52% con interferón beta 1a subcutáneo (130).

El síndrome pseudogripal es prácticamente constante después de la administración de cualquier tipo de interferón. Este efecto es más prominente en los primeros meses de tratamiento y se va diluyendo con el tiempo, aunque una considerable proporción de pacientes lo presentan siempre. En las formas de administración subcutánea pueden aparecer lesiones locales en el punto de inyección que van desde un simple eritema hasta la necrosis cutánea. Se pueden producir alteraciones en las series hematopoyéticas, elevación de transaminasas, síndrome nefrótico y alteraciones tiroideas, por lo que es preciso una monitorización frecuente de estos parámetros.

El IFN-beta es una proteína, por lo que puede inducir la producción de anticuerpos neutralizantes (Nabs) anti-IFN, con títulos variables en función del tipo de IFN, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento. Los Nabs reducen la biodisponibilidad del interferón, reduciendo su eficacia clínica y radiológica, por lo que se recomienda realizar determinaciones seriadas entre los 6 y 24 meses del inicio del tratamiento con IFN-beta y su interrupción en casos de títulos altos (>100NU/mL) mantenidos en un intervalo de seis meses (131, 132).

II.1.7.2.5. Acetato de glatirámero.

El descubrimiento del acetato de glatirámero (AG), también llamado Copolímero-1, se realizó a finales de 1960 durante investigaciones sobre si los antígenos inmunológicos sintéticos podían simular algunas de las respuestas

biológicas de las proteínas naturales. El AG fue el resultado de una investigación para producir un antígeno sintético que indujera la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de EM en animales de experimentación, en vez de depender de preparaciones con proteínas de la mielina obtenidas de homogeneizados de médula espinal animal. Los investigadores plantearon la hipótesis de que un polipéptido sintético con aminoácidos análogos a los encontrados en la proteína básica de la mielina (PBM), como AG, provocaría EAE. En cambio, al contrario de lo esperado, AG sirvió de protección contra la inducción de la EAE en animales de experimentación, disminuyendo los síntomas de la enfermedad establecida.

El AG es una mezcla compleja y heterogénea de polipéptidos, que comprenden cuatro aminoácidos (aa): ácido L-glutámico, L-alanina, L-lisina y L-tirosina, cuya longitud puede oscilar entre 20 y 200 aa, con una longitud promedio de los polipéptidos de aproximadamente 60 aa. La cantidad de secuencias de aminoácidos diferentes en los polipéptidos de AG es muy elevada e imposible de caracterizar en su totalidad.

Tras la administración subcutánea de AG una fracción elevada de la dosis es hidrolizada localmente en el sitio de la inyección. Después, las fracciones de AG intactas o parcialmente hidrolizadas pueden alcanzar el sistema linfático y llegar a los ganglios linfáticos y circulación sistémica.

El mecanismo de actuación de AG en EM se ha explicado en diferentes estudios *in-vitro* e *in-vivo* en animales de experimentación con EAE y pacientes con EM.

AG actuaría como un antígeno que estimularía linfocitos T de la circulación periférica, favoreciendo una expansión clonal de linfocitos T específicos para AG, que además cambiarían de un fenotipo Th1 a un fenotipo Th2 específico para AG que produce citoquinas antiinflamatorias como la IL-4 y la IL-10, y también el factor neurotrófico BDNF (acrónimo de "Brain Derived Neurotrophic Factor" en idioma inglés), implicado en supervivencia neuronal y crecimiento dendrítico. La capacidad de las células Th2 reactivas al AG de migrar a través de la BHE daría lugar a un fenómeno conocido como 'inhibición de proximidad' de la inflamación en el interior del SNC, es decir, las células Th2 reactivas al AG segregarían citoquinas antiinflamatorias, y disminuirían la inflamación local *in situ* en la re-estimulación con antígenos del SNC (por ejemplo, epítomos de la PBM).

AG también actuaría sobre los linfocitos T produciendo el descenso de la proliferación de las células Th17 en modelos de EAE, mediante la disminución de la expresión de la IL-17 y la IL-6. La IL-6 inhibe la generación de linfocitos T reguladores, los cuales son esenciales para mantener la auto-tolerancia e inhibir respuestas autoinmunes mediante la contención de los linfocitos T auto-reactivos. Los linfocitos T reguladores disminuyen o sufren alteraciones en pacientes EM.

Otros estudios *in vitro* han demostrado como La expresión del FoxP3, un factor de transcripción que convierte los linfocitos T indiferenciados en linfocitos T reguladores, aumentó en las células T de pacientes con EM tratados con AG.

También se ha propuesto que la analogía de AG con la PBM le haría competir con ésta por el receptor del CMH clase II. La competencia AG/CMH con los complejos PBM/CMH por el receptor de células T (RCT) conlleva al descenso regulado de la activación de las células T específicas de la PBM y de la expansión clonal, y a la inducción y activación de las células T reactivas al AG (133).

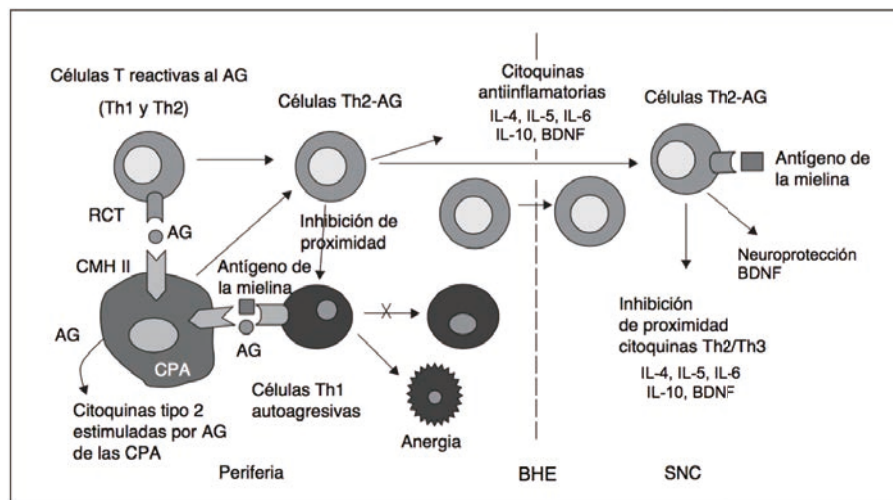


Figura 22. Mecanismos de acción en EM propuestos para AG (133). AG: acetato de glatirámero. Th1 y Th2: Linfocitos T (CD4) helper 1 y 2. RCT: receptor del linfocito T. CMH II: complejo mayor de histocompatibilidad clase II. CPA: célula presentadora de antígeno. BHE: barrera hematoencefálica.

En el primer estudio fase 3 (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo) en el que se analizó la eficacia de AG en pacientes con EMRR (106), la tasa anualizada de brotes se redujo significativamente en el brazo

tratado con AG (20 mg/día vía sc) en un 29% frente a placebo. Asimismo, también se produjo una reducción significativa del riesgo de progresión mantenida de la discapacidad.

En otro estudio fase 3 controlado con placebo en pacientes con CIS, con un diseño similar al anterior, la administración de 20mg/día de AG redujo el riesgo de conversión a EMRR (la aparición de un segundo brote) en un 45% a los dos años (134).

En los estudios de eficacia radiológica, en los pacientes tratados con AG se produjo una disminución del número y el tamaño de las lesiones desmielinizantes en secuencias ponderadas en T2, y de las lesiones cerebrales realizadas con gadolinio (Gd) en secuencias ponderadas en T1 (135). Además, AG también redujo el número de lesiones hipointensas en secuencias potenciadas en T1 que evolucionaban a 'agujeros negros', es decir, áreas de muerte axonal extensa (baja densidad axonal) e irreversible (136).

La eficacia de AG en reducción de la TAB mejoró sensiblemente en un reciente estudio fase 3 de similares características a los anteriores, en el que se analizó la eficacia y seguridad de AG administrado a una dosis de 40 mg vía subcutánea 3 veces por semana frente a placebo en más de 1.500 pacientes con EMRR durante un periodo de 12 meses. En los pacientes tratados con AG se produjo una reducción de la TAB del 34%, del número de lesiones captantes de gadolinio en RM en un 44.8% y del número de nuevas lesiones o aumento de las existentes en secuencia T2 en un 34.7% (137).

En la actualidad, la dosis de AG más frecuentemente utilizada es de 40 mg, tres veces por semana, vía subcutánea, y aunque también tiene la capacidad de desarrollar anticuerpos, igual que el IFN, estos no son neutralizantes.

Los efectos adversos que se registraron más comúnmente en los estudios con AG fueron reacciones cutáneas agudas en el lugar de inyección (dolor, eritema) y crónicas (induración, lipoatrofia), elevación de transaminasas, linfadenopatía regional y la denominada "reacción sistémica aguda". Esta reacción consiste en un episodio de disnea, eritema facial, dolor torácico, palpitaciones y ansiedad de minutos de duración que se produce después de la inyección de AG. Suele ser transitoria y autolimitada y no requiere tratamiento. Puede suceder al iniciar el tratamiento o varios meses después de hacerlo y aunque muchos pacientes suelen

experimentar un único episodio, en algunas ocasiones son recurrentes con cada inyección en un mismo paciente (133).

II.1.7.2.6. Teriflunomida.

Teriflunomida actúa produciendo una inhibición reversible y no competitiva de la enzima mitocondrial dehidro-orotato-deshidrogenasa (DHOD), que interviene de forma determinante en la síntesis de novo de bases pirimidínicas, que es la vía que utilizan las células con una rápida proliferación, como los linfocitos activados implicados en los fenómenos inflamatorios que se producen en EM (138).

En el estudio fase 3 TEMSO (111), teriflunomida 14 mg/24 h vía oral mostró una mejoría significativa frente a placebo en las variables analizadas en pacientes con EMRR activa: reducción de la TAB (31,5%), del riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a las 12 semanas (29,8%), del riesgo de aparición de nuevas lesiones en RM en secuencia T2 (67,4%) y de aparición de nuevas lesiones activas captantes de contraste (80,4%).

Teriflunomida se administra vía oral a una dosis de 14 mg/24h. Sus efectos secundarios más relevantes son la elevación de transaminasas, y el afinamiento leve y transitorio del cabello (111).

II.1.7.2.7. Dimetilfumarato.

El mecanismo de acción de dimetilfumarato no es totalmente conocido y parece que tendría lugar a varios niveles. Por una parte, tendría un efecto antiinflamatorio al actuar a nivel periférico induciendo la apoptosis de LT CD4 (hasta en un 90%) y LT CD8 (hasta en un 50%) e interfiriendo la diferenciación de macrófagos y, en general, células presentadoras de antígeno. Se piensa que en el SNC actuaría de forma distinta, reduciendo la infiltración de macrófagos y microglía y también actuaría sobre las células B reduciendo la expresión de la molécula bcl-2 antiapoptótica. También se ha propuesto un posible efecto neuroprotector mediante la inhibición de la unión del factor de transcripción Nrf2 con su proteína reguladora (Keap 1). Esto permitiría que el factor de transcripción se acumule en el núcleo de la célula e induzca la expresión de genes relacionados con los denominados ARE (acrónimo de “*antioxidant response elements*” en idioma

inglés), que están implicados en la eliminación de tóxicos celulares, la normalización del metabolismo energético y la reparación de proteínas dañadas (138).

En el estudio fase 3 DEFINE (112) se analizó la eficacia y seguridad de 2 dosis de dimetilfumarato oral (240 mg/12h y 240 mg/8h) frente a placebo en pacientes con EMRR activa. En ambos grupos se redujo la TAB en un 53 y un 48% y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a las 12 semanas en un 38 y 34% respectivamente. En comparación con placebo, dimetilfumarato redujo el número de nuevas lesiones hiperintensas y aumento del tamaño de estas, en secuencias potenciadas en T2 en RM, en un 85% con la dosis menor y en un 74% con la dosis mayor, y el número de lesiones captantes de contraste en un 90% y un 73%, respectivamente.

Dimetilfumarato se administra vía oral a una dosis de 240 mg/12h. Sus efectos secundarios más relevantes son la intolerancia gastrointestinal por dolor abdominal y la rubefacción facial post-ingesta (112).

II.1.7.2.8. Daclizumab.

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la subunidad alfa (CD25) del receptor de la interleuquina 2 (IL-2) de los linfocitos T, inhibiendo su proliferación (139).

En el estudio fase 3 DECIDE (115) se analizó la eficacia y seguridad de 150 mg de daclizumab administrado vía subcutánea cada 4 semanas frente a 30 microgramos de IFN-beta 1a intramuscular/semana. En el grupo tratado con daclizumab frente al grupo tratado con IFN-beta la TAB se redujo un 45% y el número de lesiones nuevas o aumento de las existentes en secuencia T2 en RM se redujo un 54%. No hubo diferencias significativas entre los dos fármacos en la reducción del riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a las 12 semanas, que fue del 16% con daclizumab y del 20% con IFN-beta.

Daclizumab se administra vía subcutánea a una dosis de 150 mg cada 4 semanas. Sus efectos secundarios más relevantes son las reacciones cutáneas (sobre todo eritema e induración), incremento de las infecciones (un 4% de ellas graves), sobre todo de vías respiratorias altas y hepatotoxicidad (115).

II.1.7.2.9. Natalizumab.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la alfa-4 integrina (VLA-4) que está en la superficie de todos los leucocitos excepto en los neutrófilos. Inhibe la interacción entre VLA- 4 y su receptor endotelial VCAM-1, inhibiendo la adhesión de los linfocitos T y su posterior paso al interior del SNC a través de la barrera hematoencefálica (139).

En el estudio fase 3 AFFIRM (109) en pacientes con EMRR activa, la administración de 300 mg de natalizumab vía intravenosa redujo la TAB en un 68%, el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en un 42%, la aparición de nuevas lesiones o aumento de las existentes en secuencia T2 en RM en un 83% y el número de lesiones captantes de contraste en secuencia T1 en RM en un 92%.

Durante el curso y extensión de los ensayos clínicos se identificaron 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por reactivación del virus JC (VJC), un caso en un paciente con enfermedad de Crohn y dos casos en EM, por lo que natalizumab fue retirado del mercado en el año 2005 y reintroducido en el año 2006 después de una exhaustiva revisión de su grado de seguridad y de establecer un plan especial de fármaco-vigilancia (139).

Se han identificado tres factores de riesgo para que los pacientes con EMRR en tratamiento con natalizumab desarrollen LMP: seropositividad para el virus JC, haber recibido previamente tratamiento inmunosupresor y la duración del tratamiento. En los pacientes seronegativos para el VJC el riesgo de desarrollar LMP es casi inexistente (menor de 1/10.000) independientemente de los otros dos factores (140).

Recientemente se ha identificado el título de anticuerpos anti-VJC como un nuevo factor de riesgo para desarrollar LMP en pacientes seropositivos para VJC y sin antecedentes de inmunosupresión. Cuando el título de anticuerpos anti-VJC es menor de 0.9 el riesgo de desarrollar LMP continúa siendo muy bajo independientemente de la variable tiempo (duración del tratamiento). Si un paciente es seronegativo para VJC se recomienda realizar una nueva determinación cada 6 meses (141).

Otro efecto adverso es la reacción a la perfusión, que principalmente consiste en la aparición de cefalea. Los anticuerpos anti-natalizumab aparecen aproximadamente en el 6% de los pacientes que se lo administran de forma

persistente. Dichos anticuerpos son neutralizantes, es decir bloquean la acción de natalizumab reduciendo su eficacia, por lo que su presencia de forma mantenida justifica la retirada. Parece existir una asociación entre la presencia de anticuerpos y las reacciones a la perfusión (139).

II.1.7.2.10. Fingolimod.

Fingolimod es un análogo de la esfingosina 1 fosfato (S1P). Cuando fingolimod interactúa con el receptor S1P1 de los linfocitos (L), este se internaliza inhibiendo parcialmente la salida de linfocitos T y B desde los ganglios linfáticos hacia la circulación sanguínea. Fingolimod reduce el número de LT memoria circulante incluyendo los LTh-17 productores de interleuquina 17, un mediador de gran relevancia en la cascada inflamatoria en EM (138).

En el estudio fase 3 FREEDOMS (110) en pacientes con EMRR activa, la administración de 0,5 mg/24 h de fingolimod redujo la TAB en un 54% y el riesgo de progresión mantenida de la discapacidad a los 6 meses en un 37% frente a placebo. En los parámetros radiológicos estudiados, en el grupo con fingolimod 0,5 mg/24 h se redujo la aparición de nuevas lesiones en RM en secuencia T2 y el número de lesiones captantes de contraste en un 75 y un 82%, respectivamente.

Fingolimod se administra vía oral a una dosis de 0.5 mg/24h. Sus efectos secundarios más relevantes son cardiovasculares (al actuar sobre los canales de potasio de los miocitos auriculares a través de los receptores S1P1 cardíacos tiene un efecto bradicardizante similar a la activación de los receptores muscarínicos M2), riesgo de infección por virus herpes, edema macular y elevación de transaminasas (138).

II.1.7.2.11. Alemtuzumab.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno CD52, el cual se encuentra presente en los linfocitos B y T, y escasamente en monocitos, macrófagos y células NK. Alemtuzumab provoca una depleción linfocitaria prolongada y variable (la recuperación de títulos normales de CD4+ es la más lenta). CD52 no se expresa en progenitores hemáticos, células plasmáticas ni neutrófilos.

En el estudio fase 3 CARE MS-II más de 800 pacientes con EMRR activa y con respuesta subóptima a tratamiento inmunomodulador previo (IFN beta ó AG) fueron aleatorizados (2:2:1) a recibir alemtuzumab (dosis de 12 o de 24 mg/día durante 5 días al inicio del estudio y durante 3 días a los 12 meses) ó IFN beta 1a s.c. 44 microgramos 3 veces por semana. Al inicio del estudio, la dosis de 24 mg/día se dejó de usar por cuestiones relacionadas con la seguridad del fármaco, con lo que la proporción varió a 2:1. En el brazo de tratamiento con alemtuzumab se evidenció una reducción del 49,4% en la TAB y una reducción del 42% del riesgo de progresión mantenida de la discapacidad. En cuanto a las variables estudiadas en RM, el porcentaje de pacientes tratados con alemtuzumab con lesiones que realizaban con gadolinio a los 24 meses fue del 9% frente al 23% de aquellos con IFNB ($p < 0,0001$). Se evidenció también una reducción en la pérdida de volumen cerebral (-0,615 frente a -0,81%; $p = 0,01$).

Alemtuzumab se administra una vez al año vía intravenosa, 12 mg/día durante 5 días el primer año y 12 mg/día durante 3 días el segundo año. Después se puede realizar un retratamiento al año (12 mg/día durante 3 días) si se demuestran signos de actividad de la enfermedad (brotes o nuevas lesiones captantes de gadolinio en RM).

Los efectos adversos más frecuentes asociados con alemtuzumab fueron las reacciones a la perfusión (hasta en un 90-98% de los casos), que consistieron en cefalea, exantema, náuseas y fiebre, recomendándose pre-medicación con corticoides, paracetamol y antihistamínicos. De los 1.188 pacientes participantes en los ensayos clínicos, 16 (1,35%) desarrollaron una púrpura trombocitopénica autoinmune, entre un 16 y un 25,9% de los pacientes que recibieron dosis de 12 mg/día de alemtuzumab desarrolló toxicidad tiroidea, en forma de hipo e hipertiroidismo, tiroiditis o crisis tirotóxicas. Cuatro pacientes (0,3% del total) presentaron nefropatías glomerulares autoinmunes. Los pacientes en tratamiento con alemtuzumab presentaron una mayor incidencia de infecciones, principalmente por virus del grupo herpes (139).

II.1.7.3. Tratamiento sintomático.

En las dos últimas décadas hemos asistido al desarrollo de un gran número de fármacos dirigidos a modificar y retrasar el curso natural de la enfermedad hacia la fase secundaria progresiva o de progresión irreversible de la discapacidad. Pero

la EM suele llevar aparejada una serie de síntomas, cuya presentación puede ser independiente de los brotes y de la progresión de la discapacidad, siendo en ocasiones más discapacitantes que éstos (quebrantando seriamente la salud del paciente) (**Figura 23**) y para los que en la mayoría de casos no existe un tratamiento específico.

Los síntomas con mayor relevancia y trascendencia en relación con la EM se resumen a continuación:

1. Espasticidad.
2. Fatiga.
3. Síntomas paroxísticos.
 - 3.1. Dolor
 - Neuralgia del trigémino.
 - Otras neuralgias.
 - 3.2. Trastornos de la sensibilidad.
 - Parestesias, disestesias y alodinia.
 - Prurito.
 - Lhermitte.
 - 3.3. Trastornos visuales paroxísticos.
 - Diplopía.
 - Fenómeno de Uhthoff.
 - Oscilopsia.
 - 3.4. Trastornos motores.
 - Pérdida súbita de fuerza y tono muscular.
 - Espasmos tónicos.
 - Temblor paroxístico.
 - 3.5. Trastornos de la coordinación.
 - Ataxia paroxística.
 - Disartria paroxística.
4. Dolor crónico.
5. Depresión y trastornos del estado de ánimo.
6. Trastornos génito-urinarios.
7. Trastornos intestinales.
8. Disfunción sexual.
9. Temblor y ataxia crónicos.

10. Trastornos de la marcha.
11. Pérdida de visión.
12. Estado pseudo-bulbar.

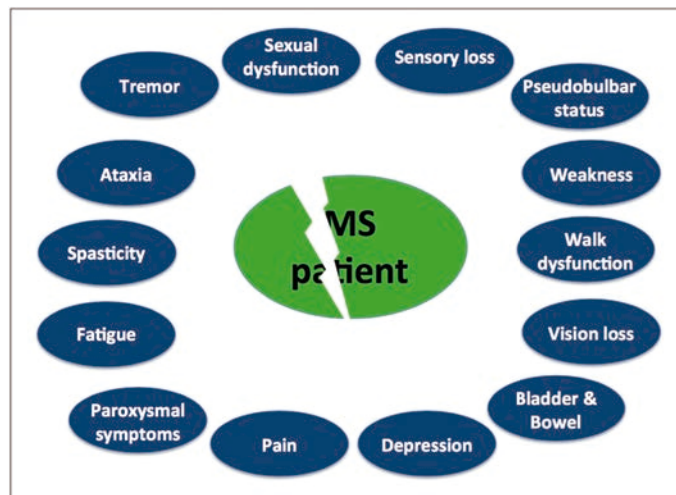


Figura 23. Principales síntomas en esclerosis múltiple (Fuente: autor).

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar los síntomas descritos se utilizan de forma empírica. Para la mayor parte de ellos no existe evidencia de su eficacia, al no existir estudios que sustenten su uso (los ensayos clínicos “ad hoc” con ellos son escasos). La ausencia de un tratamiento específico para los síntomas de la EM dificulta el manejo de la enfermedad y aumenta el riesgo de complicaciones e interacciones.

Sólo síntomas como la fatigabilidad, la disfunción de la marcha y la espasticidad disponen de tratamiento específico sustentado en la evidencia de los ensayos clínicos correspondientes (**Tabla 1**).

Symptoms	Specific treatment in MS patients	Pharmacological treatment
Ataxia	NO	Beta-blockers, BZD,
Tremor	NO	Beta-blockers, isoniazid, BZD, primidone, ondansetron.
Sexual dysfunction	NO	Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Alprostadil.
Sensory loss	NO	Antiepileptic drugs, Antidepressive drugs.
Weakness	YES	Fampridine (Fampyra®)
Walk disfunction	YES	Fampridine (Fampyra®)
Pseudobulbar status	NO	Dextrometorfan/quinidin (Not approved in Spain), Antidepressive drugs.
Vision loss	NO	No.
Badder and bowel dysfunction	NO	Anti-cholinergic drugs, Desmopresin, Intra-bladder botulinic toxin.
Depression	NO	Antidepressive drugs.
Pain	NO	Antiepileptic drugs, Antidepressive drugs.
Paroxysmal symptoms	NO	Antiepileptic drugs.
Fatigue	NO	Amantadine, Modafinil, Pemoline, Caffeine, Antidepressive drugs.
Spasticity	YES	Baclofen, Tizanidine, BZD, botulinic toxin
		THC/CBD (Sativex®)
		ITB

Tabla 1. Tratamientos sintomáticos en EM. BZD: benzodiacepines. ITB: intrathecal baclofen. THC/CBD: tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Fuente: autor).

II.1.7.4. Tratamiento neurorehabilitador.

La neurorrehabilitación debe considerarse como una forma de tratamiento integral de la enfermedad, con un enfoque multidisciplinar, que puede conseguir una mejoría funcional importante incluso en pacientes con incapacidades graves. Debe abarcar fisioterapia, psicoterapia, terapia ocupacional, cuidado de las alteraciones esfinterianas, etc. En general, la asistencia debe ser ambulatoria, pero los ingresos intermitentes pueden facilitar la aproximación entre el paciente y el equipo.

La rehabilitación requiere una evaluación y programación individual para cada paciente con metas claramente prefijadas. La mayoría de pacientes comienzan un programa de rehabilitación cuando ya han perdido funciones importantes, sobre todo la capacidad de andar. Sin embargo, un programa de rehabilitación que se inicie en las primeras fases evolutivas de la enfermedad puede mejorar el estado general, prevenir complicaciones y contribuye a la educación del paciente y de sus familiares. Un buen programa de rehabilitación proporciona beneficios tanto psíquicos como físicos. Varios ensayos clínicos han demostrado la efectividad a

corto plazo de algunos programas de rehabilitación. Queda por comprobar la eficacia a largo plazo de esas estrategias, que es difícil de demostrar por problemas metodológicos y éticos, ya que tanto los pacientes como los clínicos tienen la idea de que la rehabilitación es beneficiosa tanto a corto como a largo plazo.

La rehabilitación regeneradora se dirige a proporcionar al paciente el máximo grado de autonomía, y la rehabilitación de mantenimiento intenta prevenir la pérdida de funciones y las complicaciones. La rehabilitación puede ser útil en la mejora de las funciones o en la adecuación a las nuevas discapacidades. En los pacientes con discapacidades graves, se dirige a adaptar el ambiente a sus necesidades, maximizando su independencia y educando al cuidador. En los pacientes en recuperación de un brote puede adelantar la recuperación motora (20).

Los aspectos de neurorrehabilitación que más se emplean en EM son:

- Rehabilitación cognitiva.
- Rehabilitación del lenguaje (afasia).
- Rehabilitación de la disartria.
- Rehabilitación motora.
- Terapia ocupacional.

II.1.8. Impacto socio-económico y en la calidad de vida.

Las características específicas de esta enfermedad, como su inicio en una edad temprana de la vida, la grave discapacidad que produce y las largas perspectivas de supervivencia, hace que el impacto socio-económico y en la calidad de vida de los pacientes sea de una gran trascendencia.

Según los estudios de Kobelt (142, 143), realizados en una muestra de más de 13.000 personas con la enfermedad, entre el 33% y el 45% de los pacientes con EM en Europa están en situación laboral de jubilación anticipada.

El gasto económico directo en asistencia sanitaria (hospitalización, consultas y fármacos) y de servicios como cuidados a domicilio y transporte fue similar entre pacientes con el mismo grado de discapacidad, pero el uso de cuidados indirectos es dependiente de la gravedad de la enfermedad, y todos los tipos de costes aumentan con el empeoramiento de la enfermedad. Estos estudios estiman que el coste medio anual por paciente en Europa en el año 2005 fue de

18.000 euros en pacientes con una EDSS < 4, de 36.500 euros para los que presentan una EDSS entre 4 y 6.5, y de 62.000 euros para aquellos con una EDSS >7.

A estos gastos habría que añadir los ocasionados por el absentismo laboral. Según un estudio de Ivanova et al (144) el absentismo laboral supone un gasto anual casi 10 veces mayor en pacientes con EM (3.868 dólares estadounidenses) que en el resto de la población (414 dólares estadounidenses; $p < 0.0001$).

Kobelt también realizó un estudio en España en el año 2006 (145). Sobre una muestra de 1.848 pacientes, el 36% presentaba una EDSS entre 0-3, el 44.8% entre 4-6.5 y el 17.7% mayor de 7. El coste medio anual total estimado de la enfermedad en función de la puntuación EDSS fue de 10.425 euros para una EDSS 0-1, de 45.264 euros para una EDSS de 7 y de 65.693 para una EDSS entre 8-9. En este estudio se estimaba que los costes directos sanitarios e indirectos representaban la mitad de los gastos de la EM y el 30% correspondía a gastos indirectos de los que se hace cargo la familia del propio paciente. Sólo el 18% del gasto del tratamiento de la EM estaba dedicado a los fármacos MCE.

Medina-Redondo et al. (146) realizó un estudio de similares características. Asumiendo una prevalencia media de la EM en España de 100 casos/100.000 habitantes, se calcula que en nuestro País debemos contar con unas 40.000 personas con EM. Considerando los datos disponibles, que estiman que el coste por un paciente con afectación media en España es de 30.000 euros, el coste total por año de la enfermedad en nuestro País es de unos 1.200 millones de euros. Por otra parte, teniendo en cuenta que el coste medio del tratamiento por paciente en España es de unos 10.000 euros/año y que en la actualidad sólo la mitad de los pacientes con EM están recibiendo tratamiento (grado de discapacidad, fenotipo, tolerancia,...), el gasto farmacológico supone unos 200 millones de euros/año, un 17% del gasto total. Estos resultados son similares a los obtenidos por Kobelt.

Este porcentaje de gasto farmacológico (17-18% del gasto total) no parece haber aumentado en los últimos 10 años, lo que puede estar en relación con un alto grado de eficiencia en su utilización.

Los datos de que disponemos indican que el enorme coste de la enfermedad se debe más a gastos relacionados con la discapacidad que a la utilización de terapias, que aunque muy costosas no suponen más de un 17-18% del gasto total, es decir, la repercusión del gasto en fármacos sobre el incremento del coste de la EM puede considerarse como menor. Este incremento en el coste global de la EM,

es debido al aumento de la incidencia y especialmente en la prevalencia de la enfermedad, y por consiguiente en un aumento del número de pacientes que tienen necesidad de atención y asistencia.

Es necesario reflexionar acerca del uso que hacemos de los fármacos en EM, ya que un ahorro injustificado del gasto en fármacos MCE implica un menor impacto económico a corto plazo, pero supondrá un incremento exponencial en gasto económico global y coste de la enfermedad si el paciente alcanza precozmente una EDSS mayor de 7 (147).

II.2. ESPASTICIDAD.

II.2.1. Definición.

La definición de espasticidad que clásicamente se ha utilizado hace referencia principalmente a la resistencia a la movilización pasiva, sin describir otras características del síndrome de motoneurona superior, típicos de la espasticidad, como los espasmos y el clonus: “trastorno motor caracterizado por un incremento en los reflejos tónicos de estiramiento (tono muscular) dependiente de la velocidad, con sacudidas tendinosas resultado de la hiperexcitabilidad del arco reflejo, que forma parte del síndrome de motoneurona superior” (traducción del autor de la definición original, escrita en idioma inglés) (148). Tampoco incluye la contribución a la espasticidad de otras estructuras como las articulaciones y partes blandas.

La descripción que Rizzo et al. (149) realizó de la espasticidad durante su estudio de prevalencia, para que los pacientes pudieran identificarla, detalla la mayoría de sus características clínicas por lo que resulta más práctica y es ampliamente utilizada: “tono no habitual en los músculos, que se siente como una rigidez, sacudidas, calambres musculares en las piernas o los brazos, miembros rígidos y estirados o que sufren espasmos”.

La redefinición de la EU-SPAM (acrónimo del inglés “Support Network for the Assembly and Database for Spasticity Measurement”) en 2010 incluye parte de la alteración fisiopatológica subyacente al considerar, además de la afectación de la motoneurona superior, la participación de vías aferentes y supra espinales e introducir síntomas típicos como clonus y espasmos: “alteración del control

sensitivo-motor causado por una lesión de la neurona motora superior que se manifiesta como una activación mantenida de los músculos que se produce de forma intermitente ó mantenida” (150).

II.2.2. Fisiopatología.

El arco reflejo (y la modulación por núcleos y vías supraespinales a la que se ve sometido) es el sustrato anatómico del tono muscular, realizando un mecanismo de control de la actividad de la motoneurona alfa como respuesta a cambios en la longitud del músculo que esta inerva.

Los husos musculares son órganos propioceptivos situados en el interior del músculo y constituidos por fibras musculares especializadas, llamadas fibras intrafusales, que se disponen en paralelo a las fibras musculares contráctiles del músculo (extrafusales) (**Figuras 24 y 25**).

Las motoneuronas alfa y las motoneuronas gamma (o fusimotoras) se localizan en el asta anterior de la médula. Las motoneuronas alfa de mayor tamaño inervan a grandes músculos, conformando grandes unidades motoras. Las más pequeñas inervan a los músculos más pequeños y controlan los movimientos más finos y de precisión, en particular los de mano y dedos.

Los axones de las motoneuronas gamma inervan las pequeñas fibras musculares intrafusales localizadas dentro de los husos musculares (151) (**Figuras 24 y 25**).

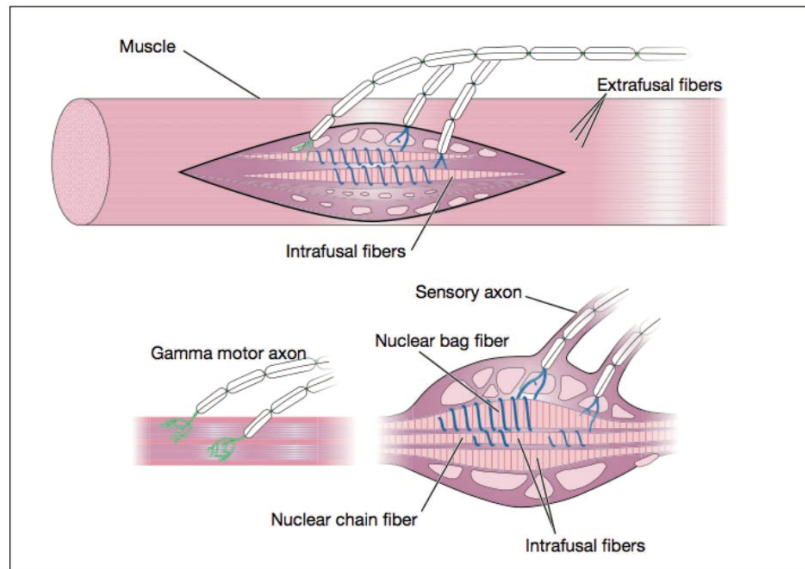


Figura 24. Detalle de los husos musculares y de su inervación (151).

- Algunas neuronas gamma permanecen activas de manera tónica en reposo, y conservan a las fibras musculares intrafusales tensas (tono muscular) y sensibles a los cambios en la longitud muscular.
- Cuando se produce un cambio de longitud en el músculo (por ejemplo al golpear un tendón durante la exploración de los reflejos tendinosos), el huso se estira y activa a sus fibras de la bolsa nuclear.
- Las proyecciones sensitivas aferentes (Ia) de estas fibras de la bolsa hacen sinapsis con la motoneurona alfa en el asta anterior.
- La activación de la motoneurona alfa envía impulsos hacia las fibras extrafusales del músculo esquelético, lo que da como resultado la contracción muscular o reflejo de estiramiento monosináptico o miotático (**Figuras 24 y 25**).

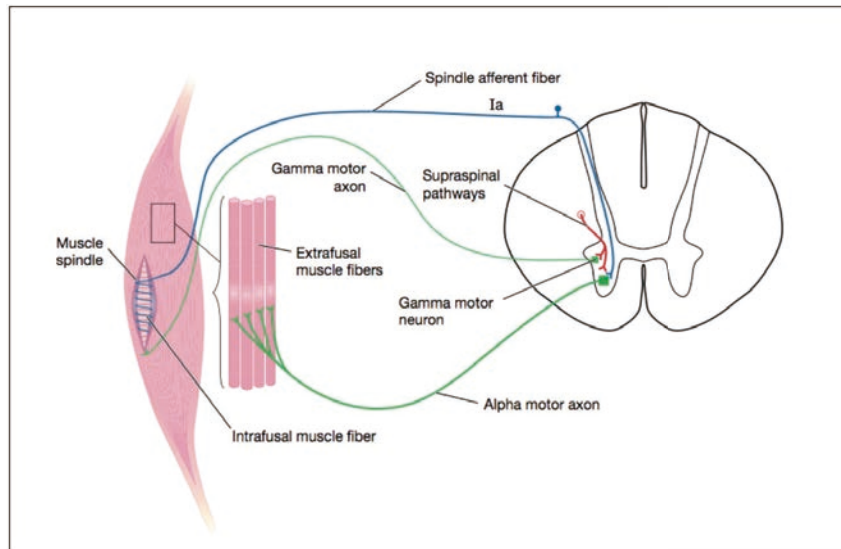


Figura 25. Detalle del arco reflejo y del sistema motor alfa y gamma y su modulación (151).

La actividad de las motoneuronas alfa y gamma medulares está modulada por estructuras supraespinales (principalmente el área 6 cortical y la formación reticular troncoencefálica [Figura 26-1]) cuya alteración está implicada en la fisiopatología de la espasticidad. Las estructuras supraespinales modulan la actividad de las motoneuronas del asta anterior mediante vías descendentes que sinaptan a nivel medular con interneuronas gabaérgicas inhibitorias y glutamaérgicas activadoras que finalmente son las que actúan sobre las neuronas motoras (Figura 26-2).

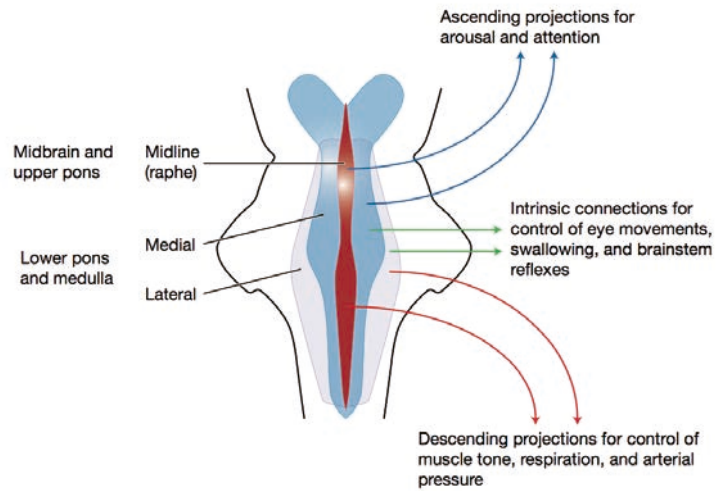


Figura 26-1. Organización general de la formación reticular a nivel troncoencefálico. Se aprecia su distribución en regiones lateral y medial (151).

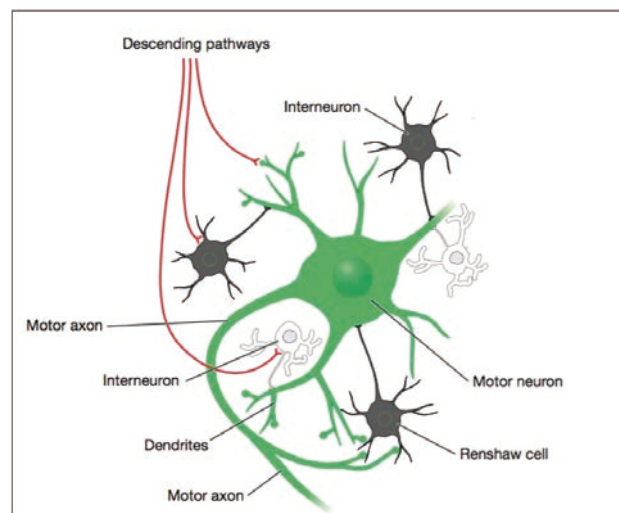


Figura 26-2. Modulación de las neuronas motoras del asta anterior de la medula por vías descendentes a través de interneuronas excitatorias glutamérgicas (en blanco) e inhibitorias gabaérgicas (en negro) (151).

Los núcleos vestibulares, el cerebelo y la *región lateral de la formación reticular bulbar* activan el tono muscular mediante las vías cerebelo-espinal, vestibulo-espinal y retículo-espinal facilitadora.

Las neuronas motoras de la corteza premotora (área 6) y sus fibras parapiramidales conectan con la *formación reticular bulbar medial* mediante la vía córtico-reticular, desde donde emerge la vía córtico-retículo-espinal (vía córtico-espinal indirecta) que produce una inhibición del tono muscular (**Figura 27**).

Una lesión de la región premotora y/o de las vías córtico-reticular y/o córtico-retículo-espinal impediría que se produjese la acción inhibitoria sobre el tono muscular, permitiendo que el arco reflejo permaneciera activado de forma permanente (al no existir estímulo inhibitorio sobre las motoneuronas espinales, que es el predominante) y propiciando la aparición de espasticidad (151-153).

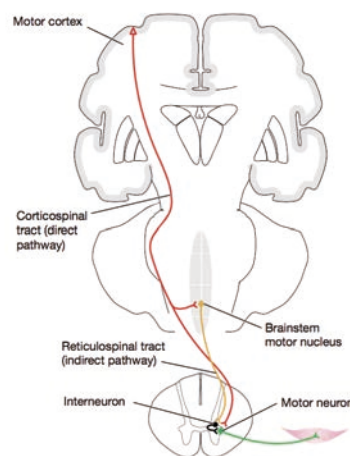


Figura 27. Diagrama de la vía córtico-espinal indirecta (córtilo-retículo-espinal) con modulación inhibitoria sobre el arco reflejo (151).

La variabilidad de la sintomatología se explica por la distinta localización de las lesiones. En este sentido, podemos distinguir tres manifestaciones clínicas diferenciadas (154):

- Lesión cortical, de fibras piramidales cortico-espinales, cápsula interna o de troncoencéfalo por encima de la sustancia reticular bulbo-protuberancial: se

observa espasticidad moderada con predominio de hipertonía en la musculatura extensora.

- Lesión medular incompleta: se observa espasticidad grave con patrones motores de predominio extensor.
- Lesión medular completa: presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas, debida más a la localización de la lesión que a su etiología y suele acompañarse de espasticidad grave.

II.2.3. Formas clínicas y síntomas de la espasticidad.

El síndrome de motoneurona superior (SMS) es complejo (152, 154) y presenta fenómenos clínicos positivos (hiperreflexia, clonus y espasticidad) y negativos (parálisis y pérdida del control motor). En el SMS, a menudo la espasticidad se presenta en patrones clínicos característicos, similares para las diferentes patologías neurológicas. Aunque los patrones clínicos resulten similares, la respuesta al tratamiento puede ser diferente en función de cuál sea el origen estructural de la espasticidad.

Los patrones de espasticidad más comunes son (152, 155):

1. Extremidades inferiores:
 - a. Pies equinos/equinovaros.
 - b. Garra digital, hiperextensión del primer dedo del pie.
 - c. Aducción de muslos.
 - d. Cadera aducta.
 - e. Flexión/extensión de rodillas.
2. Extremidades superiores:
 - a. Aducción y rotación interna del hombro.
 - b. Flexión de codo.
 - c. Flexión de muñeca.
 - d. Dedos en garra.
 - e. Pulgar incluido en palma.

Los hallazgos en la exploración de la espasticidad son (152, 155):

- Resistencia en navaja de muelle.

- Rigidez con la movilización, directamente proporcional a la velocidad.
- Hiperreflexia con respuesta poliginética y clonus.
- Presencia de reflejos de liberación piramidal y/o automatismo medular.
- Predominio en músculos antigravitatorios.

II.2.3.1. Espasticidad en el adulto.

Las causas más frecuentes de espasticidad en el adulto son el daño cerebral adquirido (causado principalmente por traumatismo craneoencefálico [TCE] y por ictus) y la lesión medular.

II.2.3.1.1. Daño cerebral adquirido (DCA).

El trastorno del tono muscular en el DCA puede aparecer según un patrón de decorticación y de descerebración. El patrón de decorticación aparece cuando la lesión se produce por encima del núcleo rojo y clínicamente se manifiesta como aducción de hombros y triple flexión de extremidades superiores (codo, muñeca y dedos) y extensión de extremidades inferiores con pies en equino. El patrón de descerebración aparece cuando la lesión se produce entre el núcleo rojo y los núcleos vestibulares y clínicamente se manifiesta como en extensión de las cuatro extremidades con rotación interna de extremidades superiores. Puede presentarse un patrón mixto como combinación de los dos patrones anteriores. Las características clínicas de la espasticidad en el DCA son (152):

- Desarrollo gradual a las 6-8 semanas post-lesión en ictus, a las 2-8 semanas en el TCE.
- Ausencia de regulación del control motor: contracción-relajación.
- Dolor.
- Movimientos involuntarios de co-contracción (o sincinesias).

Estas manifestaciones clínicas tienen una repercusión global en el paciente con DCA: disminución o pérdida del equilibrio y de la marcha, disminución de la habilidad manual, interferencia en la higiene personal, repercusión en la comunicación/deglución y dificultad en la participación en los procesos terapéuticos. Ante un paciente con lesión cerebral siempre hay que tener en cuenta que no sólo presenta unos déficits neuromotores, sino que puede tener además un

conjunto de déficit neuropsicológicos, cognitivos y sensoriales. Todo ello obliga a plantear de forma integral cualquier tipo de tratamiento (152).

II.2.3.1.2. Lesión medular.

Las causas de lesión medular son múltiples: traumatismos, esclerosis múltiple, tumores espinales, infecciones, etiología vascular, paraparesia espástica familiar, mielitis transversas, esclerosis lateral amiotrófica, neurofibromatosis, etc.

La incidencia de espasticidad en las lesiones medulares puede llegar al 80% al año de evolución (156).

Si la lesión medular es de *instauración aguda* (mielitis transversa aguda por traumatismo) inicialmente se produce la denominada fase de “shock medular”, que se caracteriza por parálisis flácida y arreflexia por debajo del nivel de la lesión, vejiga flácida e íleo. Esta situación se suele prolongar durante varias semanas. El shock medular va cediendo con el transcurso del tiempo dando paso a fase a la fase de “automatismo medular”. Esta fase de automatismo medular se produce porque sin la adecuada modulación inhibitoria de la vía cortico-retículo-espinal sobre los segmentos medulares infralesionales el arco reflejo funciona de forma autónoma, la médula no es capaz de reaccionar adecuadamente a los estímulos periféricos y se produce una hiperactividad del arco reflejo que lleva, del estado de arreflexia y flacidez inicial, a la hiperreflexia, hipertonia, rigidez muscular y espasticidad (151-153, 157, 158).

Si la lesión medular es de *instauración progresiva* (tumores, placa desmielinizante crónica) la fase de *shock* no se produce, aparece lentamente el proceso de automatismo medular descrito y a veces la espasticidad es el primer síntoma de la lesión medular, incluso antes que la debilidad (153).

Los patrones de localización de la espasticidad no difieren entre patologías neurológicas, pero son dependientes del nivel y del grado lesional. Así por ejemplo la espasticidad en lesiones medulares es más problemática en lesiones incompletas cervicales y tiene correlación con la espasticidad en extensión (152).

II.2.3.2. Espasticidad en el niño.

En la infancia, la causa más frecuente de espasticidad es la parálisis cerebral infantil (PCI). Una diferencia importante con la espasticidad del adulto es que la expresividad clínica en los niños cambia con el crecimiento influyendo negativamente en el desarrollo musculoesquelético, ya que puede producir deformidades osteoarticulares estructuradas que interfieren con su normal desarrollo, puede afectar el control postural, limitar la movilidad espontánea y alterar los aprendizajes.

En la actualidad la PCI se define como grupo de trastornos del movimiento y de la postura que causan una limitación de actividad, que se atribuyen a un trastorno no progresivo del cerebro en desarrollo, fetal o lactante, que está frecuentemente acompañado de defectos sensitivos, de cognición, de comunicación, de percepción, de conducta y/o de crisis epilépticas. El pronóstico funcional motor va a depender no tanto del tipo de PCI, sino de la gravedad de la alteración motora, de su naturaleza (espástica, discinética, atáxica, mixta) y localización (hemipléjica, dipléjica, tetrapléjica) (152).

II.2.4. Evolución de la espasticidad.

La espasticidad es un fenómeno duradero, dinámico y cambiante sobre la que influyen múltiples factores. Todos estos aspectos deben ser tenidos en consideración en el momento de su evaluación.

Su evolución natural es hacia la cronicidad, acompañada de alteraciones de las propiedades de los tejidos blandos y articulaciones (elasticidad, plasticidad y viscosidad). Cuando se alteran estas propiedades, se instaura en el músculo y estructuras adyacentes una fibrosis de intensidad variable y creciente, se produce una contractura muscular constante, apareciendo retracciones y deformidades osteoarticulares y/o dolor. Por tanto, la intervención terapéutica debe ser lo más precoz posible, en los primeros estadios.

En esta evolución se pueden valorar cuatro fases bien definidas que van a determinar el tratamiento más adecuado (152, 159):

II.2.4.1. Fase (inicial) de la espasticidad.

Se debe al aumento del tono muscular y se define en la exploración clínica como el estado de aumento de la tensión de un músculo cuando se alarga de forma pasiva por exageración del reflejo muscular de estiramiento.

II.2.4.2. Fase de actitud viciosa.

Los pacientes presentan desequilibrio muscular por predominio de la espasticidad en determinados grupos musculares y es clásico el predominio de los flexores plantares y varizantes del pie, de los aductores y flexores en la cadera y de los flexores de codo, muñeca y dedos en la extremidad superior.

II.2.4.3. Fase de retracción muscular.

Al persistir la actitud viciosa se produce un desarrollo desigual entre grupos musculares agonistas y antagonistas que conduce a la estructuración de esta actitud, por falta de acomodación de los sarcómeros, que son incapaces de conseguir un desarrollo muscular normal. Se entiende por retracción muscular la resistencia que el músculo opone a la movilización cuando no está en contracción.

II.2.4.4. Fase de deformidad osteoarticular.

Se observa con más frecuencia en niños (en espasticidad secundaria a PCI), dado que se encuentran en una etapa de crecimiento óseo. Si no se ha instaurado tratamiento para la espasticidad en fases anteriores ó este ha fracasado, las presiones y los estímulos de tracción de los cartílagos de crecimiento se modifican y, de acuerdo con la ley de Delpech (160), este hecho da lugar a deformidades osteoarticulares.

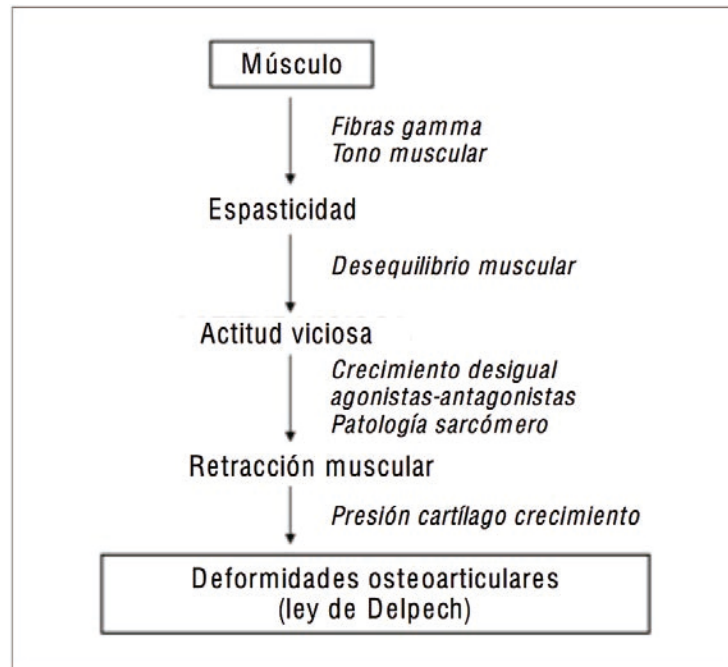


Figura 28. Evolución de la espasticidad (152).

II.3. ESPASTICIDAD Y ESCLEROSIS MULTIPLE.

II.3.1. Prevalencia de la espasticidad entre los pacientes con EM.

La espasticidad es uno de los síntomas más prevalentes en esclerosis múltiple (149, 161-164) y uno de los que más afectan a la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. Incluso otros síntomas muy frecuentes como la fatiga, la debilidad y la inestabilidad en la marcha pueden verse agravados por la espasticidad (165-168).

Los estudios epidemiológicos indican que la espasticidad puede afectar a más del 80% de los pacientes con EM (149) y que es un factor que contribuye en gran medida a aumentar el grado de discapacidad que presentan estos pacientes (169).

En un estudio transversal realizado en los pacientes con EM del registro norteamericano "NARCOMS" la prevalencia de la espasticidad era del 84%. La

espasticidad era más severa en pacientes del sexo masculino, en los que tenían una mayor edad y en los que la enfermedad tenía una mayor duración (149). Estas características suelen ser constantes en la mayoría de estudios epidemiológicos, excepto en un estudio retrospectivo español en el que la espasticidad afectaba más a las mujeres (170).

En los últimos años diferentes estudios han analizado la prevalencia de la espasticidad en EM mediante la realización de encuestas a través de internet. En un estudio elaborado por la "Multiple Sclerosis International Foundation", el 75% de los 692 pacientes con EM encuestados refirió presentar espasticidad en ambas piernas. En estos, la rigidez o la tensión muscular era el síntoma principal en el 88.7% de los casos (171).

El estudio español denominado "6E", realizado en el año 2013, (164) mostró que el 65.7% de los más de 2.000 pacientes con EM encuestados presentaban espasticidad, que era de moderada a severa en el 40% de los casos. Este estudio presenta limitaciones en la interpretación de sus resultados, ya que éstos se basan en una tasa de respuesta a la encuesta electrónica del 31% y el grado de espasticidad no se estudió en relación al grado de discapacidad si no en base al tiempo de duración de la EM.

Dos estudios retrospectivos realizados en España (170) y en Alemania (172) confirman la elevada frecuencia de síntomas compatibles con espasticidad en pacientes con EM (162).

En una encuesta sobre epidemiología y manejo general de la EM en la Unión Europea entre 157 profesionales sanitarios (95% neurólogos) arrojó resultados similares entre los diferentes países, estimándose una prevalencia media de la espasticidad del 40% que era considerada como moderada ó severa en el 35% y 25% de los casos respectivamente (163).

Otras características de la EM que se relacionan significativamente con la presencia de espasticidad son el diagnóstico de la EM en edades más tempranas, un mayor tiempo de duración de la enfermedad (149, 164) y una mayor gravedad (discapacidad) de la EM. En formas de EM con discapacidad moderada-severa la espasticidad afecta al 54% de los pacientes (165).

II.3.2. Evaluación clínica de la espasticidad en Esclerosis Múltiple.

La evaluación clínica de la espasticidad en EM se basa en la valoración del grado de movilidad activa y pasiva de las extremidades superiores e inferiores y su repercusión en la funcionalidad del paciente.

Tal y como describieron Katz y Rymer en 1989 “la espasticidad es una entidad más difícil de caracterizar que de reconocer, pero lo más difícil es cuantificarla” (173), entre otras razones por las diferencias entre la percepción del paciente y la valoración clínica que realiza el explorador (174). En general, la valoración de la espasticidad puede realizarse utilizando estudios neurofisiológicos, técnicas biomecánicas y escalas de valoración clínica, aunque la validez de las dos primeras es cuestionada por su baja correlación con los indicadores clínicos de espasticidad y por problemas de reproducibilidad y sensibilidad (175, 176). Las escalas clínicas son muy útiles en la práctica diaria porque pueden ser aplicadas de forma rápida y sencilla sin la necesidad de una instrumentación especial, aunque se pueden ver influenciadas por la variabilidad intra- e inter-explorador al determinar que puntuación se asigna al grado de espasticidad observado durante la movilización pasiva de extremidades (177). Tampoco existe consenso acerca de cuál es la escala clínica más apropiada, dada la heterogeneidad de síntomas y signos con la que la espasticidad se presenta (174), por lo que se recomienda la aplicación de varias escalas de forma simultánea, así como una evaluación del dolor y de otros síntomas relacionados (178, 179).

La escala de Ashworth (180, 181) es en la actualidad la más utilizada a pesar de que algunos autores cuestionan su validez y reproducibilidad (182-184). Parece que una versión modificada de esta escala (“Escala modificada de Ashworth”) realizada por Ansari et al. puede suplir parte de las carencias de su predecesora (183, 185, 186, 187). Al aplicar la escala modificada de Ashworth el explorador valora el grado de resistencia que encuentra durante la movilización pasiva de las articulaciones del paciente. Este grado de resistencia se puntúa entre 0 y 4 puntos, donde cero indica un tono muscular normal, uno indica hipertonía leve, dos indica hipertonía moderada, tres indica hipertonía intensa y cuatro indica hipertonía extrema. La escala paramétrica de espasticidad “NRS” (acrónimo de “Numerical Rating Scale” en idioma inglés) también se utiliza habitualmente (188). En ella se valora el grado de espasticidad percibida por el paciente puntuando en una escala

de 0 a 10, donde cero es la mínima espasticidad posible y diez la máxima. La puntuación que el paciente selecciona en esta escala puede verse influenciada por otros síntomas como la depresión y la fatiga y producir un sesgo en el resultado. Otra escala muy utilizada es la escala de frecuencia de espasmos de Penn o PSFS (acrónimo de "Penn Spasm Frequency Scale" en idioma inglés) en la que el paciente cuantifica el número de espasmos que afectan a sus extremidades a lo largo del día (189, 190). Otra escala útil para cuantificar el grado de espasticidad en extremidades inferiores es la escala del tono del aductor de las caderas, que puntúa entre 0 y 4 la dificultad para abducir pasivamente cada una de las extremidades inferiores (190). Como uno de los síntomas de la espasticidad es el dolor muscular, la escala global del dolor se utiliza para cuantificar en qué grado lo percibe el paciente. Se trata de una escala numérica entre 0 y 100 donde cero es la ausencia de dolor y 100 el máximo dolor posible.

Sin embargo, la valoración de la espasticidad aplicando de forma combinada las escalas descritas no siempre refleja fielmente el estado del paciente. En este sentido la escala MSSS-88 (191) ofrece una nueva perspectiva en la evaluación clínica al permitir la percepción de la espasticidad por parte de los pacientes junto con el impacto que esta tiene en sus actividades diarias, que coincide con alteraciones en parámetros espacio-temporales durante la marcha (192). En la actualidad se está validando una nueva escala clínica de espasticidad en relación a la discapacidad y funcionalidad (Rekand disability and spasticity score) (178).

Dado el marcado impacto negativo que sobre la calidad de vida de los pacientes con EM tiene la espasticidad, se recomienda que esta sea evaluada mediante las escalas EQ-5D, SF-36, SF-12 ó de forma específica con la MusiQoL. La percepción subjetiva por parte del paciente de los efectos de la espasticidad sobre los dominios psicológicos y físicos de la escala SF-12 se correlaciona de forma significativa con las puntuaciones obtenidas en las escalas NRS y de Ashworth (167).

A pesar de la gran cantidad de herramientas clínicas existentes para evaluar la espasticidad en los pacientes con EM, no se ha establecido un consenso acerca de cuál utilizar. Según algunos autores este hecho puede verse favorecido por lo poco concluyentes que han sido los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos

clínicos fase 3 de los nuevos fármacos sintomáticos antiespásticos para EM frente a placebo, y en los estudios comparativos (193).

En la escala "Neurostatus", una aplicación estandarizada de la escala EDSS para la valoración de la discapacidad utilizada principalmente en ensayos clínicos y desarrollada por Kappos (194), la espasticidad tiene un papel relevante en la exploración del sistema funcional piramidal, ya que debe ser valorada en dos sub-apartados cuya puntuación contribuye a la calificación final del propio sistema funcional.

En un sub-apartado se valora la espasticidad en extremidades mediante movilización pasiva después de una flexión rápida de éstas. Puntúa de 0 a 4, donde cero es la ausencia de espasticidad y cuatro la existencia de una contractura fija. Entre ambas puntuaciones la espasticidad se gradúa en leve (1 punto), moderada (2 puntos) ó severa (3 puntos).

En el otro sub-apartado se valora la espasticidad en la marcha. La puntuación mínima es 0 y la puntuación máxima 3, con la siguiente graduación: ausencia de espasticidad en la marcha (0 puntos), apenas perceptible (1 punto), evidente con mínima interferencia en la marcha (2 puntos) y arrastrando los pies con gran interferencia en la marcha (3 puntos).

El riesgo de variabilidad en la aplicación de las escalas clínicas que valoran la espasticidad ha llevado a intentar identificar exploraciones neurofisiológicas que la puedan cuantificar de forma más objetiva. Las exploraciones más utilizadas son la amplitud y latencia de reflejo de Hoffmann (reflejo H) y el cociente entre la máxima amplitud del reflejo H y la máxima amplitud de la onda M (índice H/M). Al igual que sucede clínicamente durante la exploración de un reflejo osteotendinoso cuando existe espasticidad, en el estudio neurofisiológico la latencia del reflejo H está disminuida, su amplitud aumentada y el índice H/M también aumentado (195). Los valores de la latencia y amplitud del reflejo H también están expuestos a una gran variabilidad inter-explorador, por lo que el parámetro más utilizado es el índice H/M (196). No obstante, la variabilidad descrita, la ausencia de una técnica estandarizada y consensuada para valorar la espasticidad y la frecuente ausencia de correlación clínica (196-198) hace que la exploración neurofisiológica no se utilice de forma habitual en la práctica clínica.

II.3.3. Impacto clínico y económico de la espasticidad en Esclerosis Múltiple.

A veces la espasticidad resulta difícil de identificar por parte de los pacientes como un síntoma claramente definido, sobre todo cuando la espasticidad es leve ó se está iniciando, y se suelen referir a ella como la percepción de determinadas sensaciones a nivel muscular como rigidez, tensión, presión, sensación de sufrir agujetas, espasmos, dolor y tirantez. Con los datos de prevalencia expuestos, el clínico debe permanecer alerta ante estos síntomas sutiles porque el curso natural de la espasticidad puede llevar a estados altamente discapacitantes e irreversibles (retracciones, anquilosis,...), por lo que la intervención terapéutica precoz resulta fundamental (152).

En casos en los que existe un elevado grado de debilidad en extremidades inferiores, cierto grado de espasticidad no dolorosa puede llegar a ser positivo para el paciente, en el sentido de que puede utilizar la rigidez que presenta como ayuda para levantarse ó a modo de bastón o muleta para el apoyo durante la marcha. Por otra parte, esto puede llevar a otra serie de complicaciones osteomusculares y articulares al cambiar las líneas de tracción e inserción muscular y producir sobrecargas anormales sobre articulaciones concretas (199).

En cualquier caso, la persistencia de la rigidez muscular y los espasmos tiene un impacto decisivo en la afectación funcional del paciente ya que interfiere con su higiene personal, marcha, manipulación de objetos y relaciones familiares y laborales. Las complicaciones pueden aumentar en términos de dolor, alteraciones en el sueño, alteración en las relaciones sexuales, disfunción vesical, alteraciones emocionales, ansiedad y depresión. Se ha comprobado que el empeoramiento de todas las situaciones descritas se relaciona significativamente con un mayor grado de espasticidad y de puntuación en las escalas que la valoran, principalmente los espasmos dolorosos y las alteraciones del sueño y urinarias (164, 168).

La presencia de un mayor grado de espasticidad también se correlaciona con algunos marcadores clínicos de mala evolución de la EM como con la progresión de la discapacidad (193) y con un mayor número de brotes (149, 164). Aunque débil, existe una correlación entre el grado de espasticidad y el número de brotes en los últimos 12 meses (164).

Otros aspectos en los que la espasticidad tiene una influencia negativa muy destacable son la realización de actividades diarias rutinarias (161, 165, 177, 200, 201) y la calidad de vida, principalmente en su componente físico (149, 167, 202).

La espasticidad interfiere con la realización de actividades rutinarias de la vida diaria en el 44% de los pacientes con EM y puede llegar a impedir las en un 4% (149). Este porcentaje puede aumentar al 10% en casos de espasticidad leve y al 85% en casos de espasticidad grave (203). Las actividades diarias que más se afectan son las relacionadas con el déficit de movilidad (204), que es el síntoma de la espasticidad que más preocupa a los pacientes (66%) junto con la rigidez (74%) (203).

En diferentes estudios sobre la influencia de la espasticidad en la calidad de vida destaca una reducción en la puntuación media de la escala EQ-5D de 0.6 a 0.3 en relación con el aumento grave de la espasticidad (203) y la relación ya mencionada entre las puntuaciones obtenidas entre la escala SF-12 y las escalas de valoración clínica de la espasticidad de Ashworth y NRS (167).

La espasticidad también es uno de los síntomas que, de forma más significativa, influye en la menor productividad en el trabajo de los pacientes con EM (161). En el estudio de Rizzo et al. (149) el 50% de los pacientes con espasticidad leve, moderada o grave estaban en situación de desempleo, un porcentaje significativamente mayor que el de los pacientes sin espasticidad (28.7%). En este sentido, el porcentaje de pacientes con EM jubilados es mayor entre los que presentan espasticidad (34.7%) que entre los que no (8.6%), invirtiéndose los porcentajes cuando la referencia es a los pacientes activos laboralmente, un 43.4% y un 64.5% respectivamente, de hecho, el empeoramiento de la espasticidad reduce la capacidad para desarrollar un trabajo (164).

A pesar de que como es lógico la repercusión socio-económica de la EM no es atribuible exclusivamente a la espasticidad, el impacto económico concreto que produce la espasticidad influye, no sólo en términos de pérdida de productividad, sino también en un aumento del consumo de recursos de sistema sanitario (205, 168) entre los que se encuentra el gasto farmacéutico, el cual guarda correlación con el grado de espasticidad (164). El manejo de un grado de espasticidad grave multiplica por tres la repercusión económica sobre los recursos del sistema sanitario que el manejo de un grado de espasticidad leve (168).

Estos hallazgos apoyan la importancia de una intervención precoz en el manejo de la espasticidad para minimizar su impacto, no solo en la calidad de vida de los pacientes con EM si no también en los costes sociales y sobre el sistema sanitario. La reciente aparición de nuevos fármacos que producen una mejoría sintomática de la espasticidad puede influir positivamente en ambos sentidos. Pese a lo anterior, los datos concretos sobre la repercusión económica de la espasticidad asociada a EM no son muy abundantes y se limitan a estudios locales que incluyen pequeñas series de pacientes. Analizando estudios sobre la repercusión socioeconómica global de la EM, realizados en una mayor población, se ha intentado realizar una estimación indirecta de la contribución de los síntomas de la EM al consumo de recursos.

El coste medio anual de un paciente con EM y espasticidad es variable según los países, por ejemplo, el coste en Suecia (206) es 10 veces mayor que el estimado para España (170), aunque en esto puede influir diferencias entre las poblaciones estudiadas o el peso económico concreto de cada uno de los recursos que cada país destina a la enfermedad. En un estudio retrospectivo realizado en España (170) en pacientes con EMSP los costes derivados de la atención sanitaria por espasticidad y del tratamiento sintomático antiespástico sólo suponían una mínima parte del coste total de la espasticidad. Estos resultados fueron idénticos a los de otro estudio similar realizado en Reino Unido (207), mientras que en Suecia (206) los mayores costes fueron por la atención sanitaria y los cuidados.

Recientes estudios fármaco-económicos analizaron el coste-efectividad del tratamiento sintomático con tetrahidrocannabinol/cannabidiol (THC/CBD-Sativex®) sobre la espasticidad, concluyendo que es una opción terapéutica con un buen perfil coste-efectividad en Alemania, con un pequeño incremento del coste sobre el uso del tratamiento antiespástico estándar, y también en España, donde se ha estimado un ahorro de 3.946 euros por paciente durante un periodo de 5 años (208, 209). En Reino Unido, en cambio, el análisis coste-efectividad no ha sido favorable (210).

II.3.4. Tratamiento sintomático de la espasticidad en Esclerosis Múltiple.

El elevado grado de discapacidad que la EM ocasiona junto con la mayor esperanza de vida de estos pacientes respecto a los que padecen otras enfermedades neurodegenerativas, hace que el tratamiento de los síntomas resulte de gran importancia en el manejo de la enfermedad (211). En los últimos tiempos una gran parte de la inversión en investigación se ha dirigido hacia el tratamiento de la espasticidad, no solo por ser una de las principales causas de discapacidad sino también por la pobre respuesta a los tratamientos tradicionales (193, 201), que en muchos casos es subóptima (161) e insatisfactoria para los profesionales sanitarios en términos de efectividad y seguridad en un porcentaje que oscila entre el 40% (163, 203) y el 55% (172).

Un estudio realizado en España mostró el elevado porcentaje de pacientes con espasticidad moderada o severa sin tratamiento sintomático (58% y 47% respectivamente) (164) comparado con el 31% y 21% en un estudio similar realizado en Estados Unidos (149) y con el 16% con espasticidad severa en otro estudio realizado en Alemania (172, 203). Otros estudios muestran como el 50% de los pacientes con EM en tratamiento sintomático para la espasticidad requiere un ajuste de dosis o la utilización de un tratamiento adicional (161, 170).

El tratamiento sintomático de la espasticidad en EM se basa en la utilización de fármacos y/o intervenciones no farmacológicas, reservando el tratamiento quirúrgico para casos seleccionados refractarios a las dos primeras opciones (150, 212, 213).

II.3.4.1. Tratamientos farmacológicos.

Los fármacos antiespásticos orales convencionales que más frecuentemente se utilizan en EM (aunque sin indicación específica ni evidencia clase I, por ausencia ó inconsistencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados frente a placebo) son baclofeno, tizanidina, dantrolene, diazepam y gabapentina, aunque su uso se ve notablemente condicionado por una eficacia limitada y un mal perfil de seguridad (150, 169, 193). Varias revisiones sistemáticas han concluido que estos fármacos ofrecen beneficios limitados y que la evidencia referente a eficacia y seguridad está poco documentada. El tratamiento con THC/CBD está restringido a pacientes sin respuesta al tratamiento convencional. Otros tratamientos, como la

inyección de toxina botulínica, se reserva para casos de espasticidad focal localizada y otros más invasivos, como la infusión de baclofeno intratecal, para casos de espasticidad grave refractaria al resto de tratamientos (212-214).

II.3.4.1.1. Baclofeno.

Es un derivado de ácido gamma-amino-butírico (GABA) que atraviesa la BHE y ejerce su acción en los receptores pre- y post-sinápticos para esta molécula, reduciendo la actividad de motoneuronas. Los síntomas mejoran a partir de una dosis diaria de 60 mg, recomendándose una dosis máxima diaria de 100 mg (213). Resulta efectivo en la reducción de espasmos y síntomas similares, principalmente en los primeros estadios de la enfermedad (177), porque la evidencia, en términos de mejoría de la puntuación en las escalas de espasticidad, es muy limitada (169). Su eficacia es similar a tizanidina y a diazepam, aunque es mejor tolerado que este último por lo que es más frecuentemente seleccionado en las preferencias de los pacientes (169).

II.3.4.1.2. Tizanidina.

Es un derivado imidazólico que actúa como un alfa-2 agonista que reduce la liberación de neurotransmisores excitadores a nivel espinal y supraespinal, mejorando el tono muscular, la frecuencia de espasmos y clonus, aunque su beneficio en la funcionalidad es limitado. Se inicia con una dosis de 2 mg/día hasta una dosis máxima de 36 mg/día. (213, 215). Junto con baclofeno es el fármaco más frecuentemente utilizado para tratar la espasticidad. En estudios comparativos frente a baclofeno y diazepam no se han encontrado diferencias en términos de eficacia, aunque parece tener un menor efecto debilitante que baclofeno (169, 201, 216, 217).

II.3.4.1.3. Dantrolene.

Actúa inhibiendo la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. El tratamiento se inicia a una dosis de 25 mg/día y se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 400 mg/día divididos en 4 dosis. Las evidencias de su eficacia son muy limitadas, y los datos de efectividad

apuntan unos resultados moderados (193, 213), por lo que se utiliza como una segunda línea de tratamiento. La inexistencia de una presentación comercial para su dispensación y su hepatotoxicidad hace que en España apenas sea utilizado (199).

II.3.4.1.4. Diazepam.

Reduce el tono muscular favoreciendo la inhibición presináptica mediante la estimulación de los receptores GABA a nivel del arco reflejo e inhibe la acción de las vías descendentes excitatorias supraespinales (199, 177, 169). La dosis máxima recomendada es de 30 mg/día, con una dosis media de 15 mg/día (213). Su administración reduce la puntuación en la escala de Ashworth (169, 193) y su eficacia es comparable a baclofeno y tizanidina pero con un perfil de seguridad más desfavorable por inducir sedación y dependencia, lo que limita su uso en EM (193, 214).

II.3.4.1.5. Gabapentina.

Su estructura molecular es similar al GABA uniéndose a los receptores GABAérgicos, a nivel de neocortex e hipocampo. La dosis de inicio habitual es de 300 mg/día, para realizar después un escalado hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día (169, 213). Dos ensayos clínicos con un pequeño número de pacientes mostraron una reducción significativa de la espasticidad con gabapentina frente a placebo con un efecto limitado en el tiempo, aunque con un excelente perfil de seguridad (177, 218, 219).

II.3.4.1.6. Toxina botulínica.

La inyección local de toxina botulínica tipo A en el músculo espástico bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular e inhibe la contracción muscular. Su efecto dura varias semanas y es completamente reversible. En los dos ensayos clínicos realizados, aleatorizados y controlados con placebo, la administración de toxina botulínica mejoró todas las variables estudiadas en relación con la espasticidad con un buen perfil de seguridad (190, 213, 220). Ha sido una importante incorporación al arsenal terapéutico contra la espasticidad en EM, sobre todo para los pacientes con espasticidad focal ó en los

que la espasticidad suple a la parálisis, pero la administración de toxina mejora síntomas molestos secundarios a la rigidez muscular (169). Su efectividad mejora si al mismo tiempo se realiza un programa de fisioterapia (212). Resulta un tratamiento seguro si se administra por médicos experimentados y a las dosis recomendadas (213).

II.3.4.1.7. Inyección de fenol.

Se han realizado 4 estudios en los que se comunica el efecto de la inyección de fenol en el músculo espástico. El fenol se inyecta en forma de solución diluida al 5-8%. Aunque no existe evidencia con la que se pueda establecer una indicación, las series muestran una reducción de espasticidad, espasmos y dolor en una elevada proporción de pacientes. El efecto secundario más frecuente son disestesias transitorias (213). Podría considerarse como una alternativa a la toxina botulínica.

II.3.4.1.8. Cannabinoides.

La influencia de los cannabinoides sobre la espasticidad en EM se ha estudiado en varios ensayos clínicos y la experiencia clínica cada vez es mayor. Un estudio, aleatorizado y controlado con placebo, sugería que el tratamiento con 9-delta THC podría ser de utilidad clínica al mejorar la movilidad y reducir la percepción de dolor de los pacientes, pero sin embargo no produjo una reducción significativa de la puntuación en la escala de Ashworth (221). Estudios posteriores de similares características confirmaron estos resultados (222, 223). La combinación de THC-CBD (también denominada nabiximols-Sativex®) ha sido evaluada en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, mostrando una reducción significativa de la espasticidad y de la severidad de los síntomas asociados, con la consiguiente mejoría de la situación funcional (201). Un meta-análisis de estos tres ensayos clínicos mostró que la combinación THC-CBD (Sativex®) es bien tolerado y reduce la espasticidad (224). Sativex® se administra mediante pulsaciones en forma de espray en la mucosa bucal. El tratamiento se inicia con dos pulsaciones al día, subiendo después la dosis de forma progresiva hasta un máximo de 12 pulsaciones al día (213). De todos los pacientes que inician el tratamiento, menos del 50% se pueden considerar respondedores en las 4

primeras semanas. En los que no se aprecia una mejoría de los síntomas hay que plantearse una retirada del tratamiento. En los pacientes que se consideran respondedores a Sativex® en las 4 primeras semanas (213, 225, 226) la mejoría suele mantenerse a largo plazo en mayor o menor medida (227). Por otra parte, en una compilación de casos con espasticidad severa refractaria a tratamiento convencional, los pacientes que recibieron THC-CBD mostraron una mejoría significativa en la calidad de vida y en el desempeño de sus actividades diarias, permitiendo la integración física y social de una notable proporción de ellos (228).

El tratamiento con cannabis fumado redujo la puntuación en la escala de Ashworth frente a placebo en un estudio fase 3 cruzado en pacientes con EMRR y SP (229), aunque los resultados son insuficientes para determinar su seguridad y eficacia.

II.3.4.1.9. Baclofeno intratecal.

Como el baclofeno no atraviesa la BHE de forma efectiva, su administración intratecal consigue concentraciones terapéuticas evitando administrar dosis elevadas. Su utilización está limitada a casos de espasticidad grave generalizada sin respuesta al resto de tratamientos (177, 199, 212, 213) y que generalmente han perdido la capacidad de andar. Consiste en la implantación de una bomba de infusión de baclofeno a nivel subcutáneo abdominal conectada a un catéter que se tuneliza vía subcutánea hasta el espacio subaracnoideo donde penetra entre los espacios vertebrales L3-4, haciendo ascender después la punta del catéter por el espacio subdural hasta un nivel dorsal entre D6-10 donde se fija de forma definitiva. La dosis y velocidad de infusión puede modificarse mediante una telemetría externa sobre la bomba de infusión. La decisión de implantar la bomba de infusión se basa en la respuesta positiva (mejoría de la espasticidad) a un test realizado previamente en el que administra una dosis ascendente de 25, 50 y 100 microgramos mediante punción lumbar. Cuando la bomba de infusión se pone en marcha, la dosis de inicio es de 25 microgramos/día, subiendo la dosis de forma progresiva en los primeros 6 meses hasta 500-600 microgramos/día y alcanzar la respuesta deseada (177). Numerosos estudios han mostrado su eficacia en el control de la espasticidad, reduciendo la puntuación en la escala de Ashworth de 3-4 a 1, mejorando la capacidad de los pacientes para mantenerse sentados en la silla de ruedas e influyendo positivamente en sus cuidados (169, 177, 189, 213, 230, 231).

Además, a pesar de utilizarse en fases muy avanzadas de la enfermedad, la utilización de baclofeno intratecal reduce las complicaciones asociadas a la enfermedad y mantiene la eficacia a largo plazo (232). Los pacientes con menor grado de espasticidad también pueden beneficiarse de la utilización de baclofeno intratecal al mejorar su capacidad en las transferencias y reducir los espasmos. La probabilidad de efectos adversos graves aumenta con la dosis, concretamente complicaciones cardíacas y respiratorias. La interrupción brusca puede producir un síndrome de privación al fármaco muy grave (232).

II.3.4.1.10. Fenol intratecal.

En un estudio retrospectivo observacional, 40 pacientes tratados con fenol intratecal mostraron mejoría en la escala NRS. El grado de evidencia para sentar la indicación de tratamiento con fenol intratecal es incluso menor que con el resto de tratamientos sintomáticos. Este tratamiento quedaría reservado para los pacientes con espasticidad grave sin respuesta al resto de fármacos y al test de baclofeno intratecal (233, 213).

II.3.4.2. *Tratamientos no farmacológicos.*

Las intervenciones no farmacológicas y alternativas para el tratamiento de la espasticidad se han analizado en una extensa revisión de la Cochrane en 2012 (234) y en una guía de manejo basada en la evidencia (235), observándose para todas ellas un bajo nivel de evidencia en eficacia.

El ejercicio físico en general mejora la espasticidad en EM (236) y un estudio muestra que combinado con estimulación transcraneal magnética reduce el grado de espasticidad en las escalas de Ashworth y MSSS-88 (237).

La fisioterapia es más efectiva que el ejercicio físico para mejorar la espasticidad (238). La realización de fisioterapia, como terapia adicional al tratamiento con toxina botulínica, redujo la espasticidad de forma mantenida después de 12 semanas de su realización y mejoró la respuesta global al tratamiento con toxina (239).

II.3.4.2. Manejo terapéutico de la espasticidad.

El objetivo principal del manejo de la espasticidad debe estar dirigido a prevenir y evitar los factores desencadenantes y agravantes y en reducir el grado de espasticidad para reducir sus consecuencias (172, 178, 240). La actuación de equipos multidisciplinares bien coordinados que impliquen a familiares y cuidadores y que ayuden al paciente a participar en sus cuidados mediante una adecuada educación puede mejorar los resultados en términos de reducción del grado de espasticidad (150).

Tanto la identificación temprana de la espasticidad, aún con síntomas sutiles, como la implementación de programas de educación y de manejo de la espasticidad deben instaurarse de forma precoz para prevenir y reducir sus consecuencias (199).

Basándose en la evidencia científica disponible, la Sociedad Española de Neurología elaboró un consenso en el año 2013 (212) para unificar criterios en el tratamiento de la espasticidad en EM y para facilitar las decisiones terapéuticas en la práctica clínica (**Figura 29**).

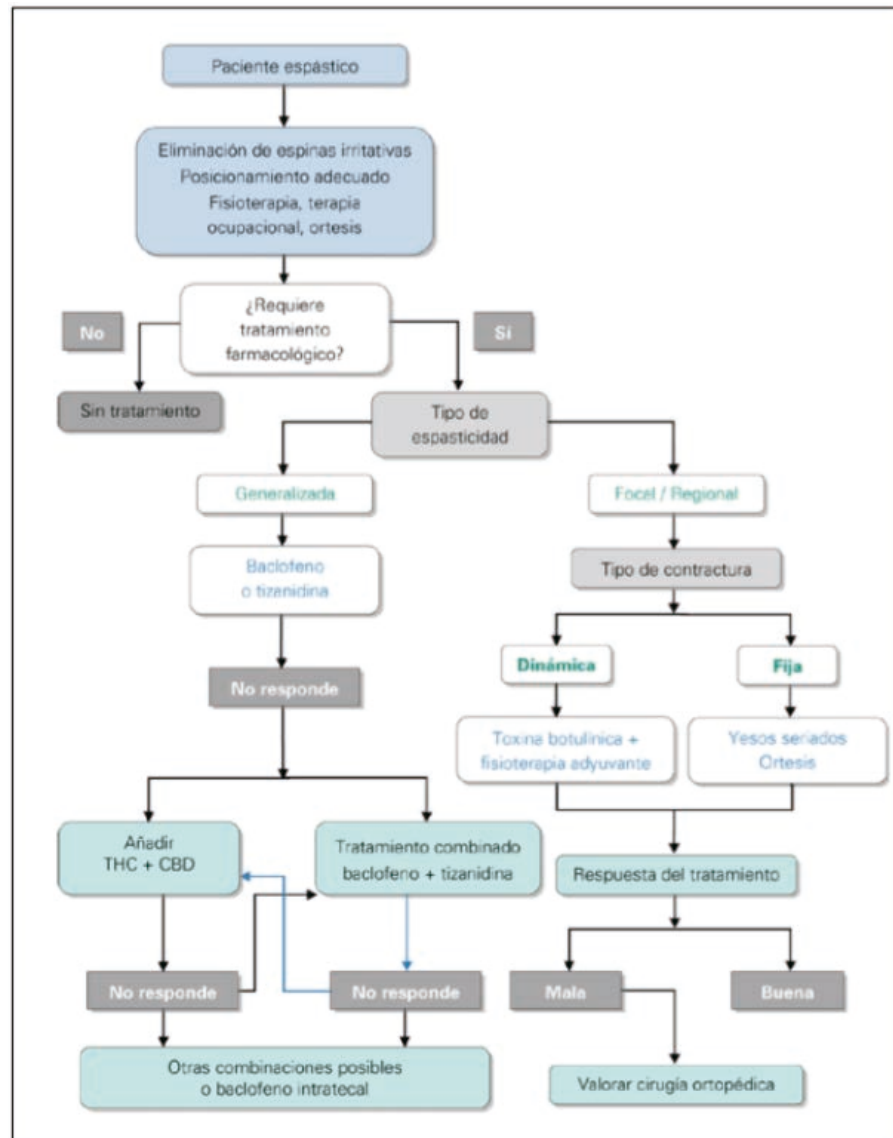


Figura 29. Algoritmo terapéutico propuesto por la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple (212).

En junio de 2016 se ha elaborado otro documento de consenso (**Figura 30**) sobre el tratamiento de la espasticidad que ha recibido la aprobación de ECTRIMS (acrónimo de “European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis” en idioma inglés) (213).

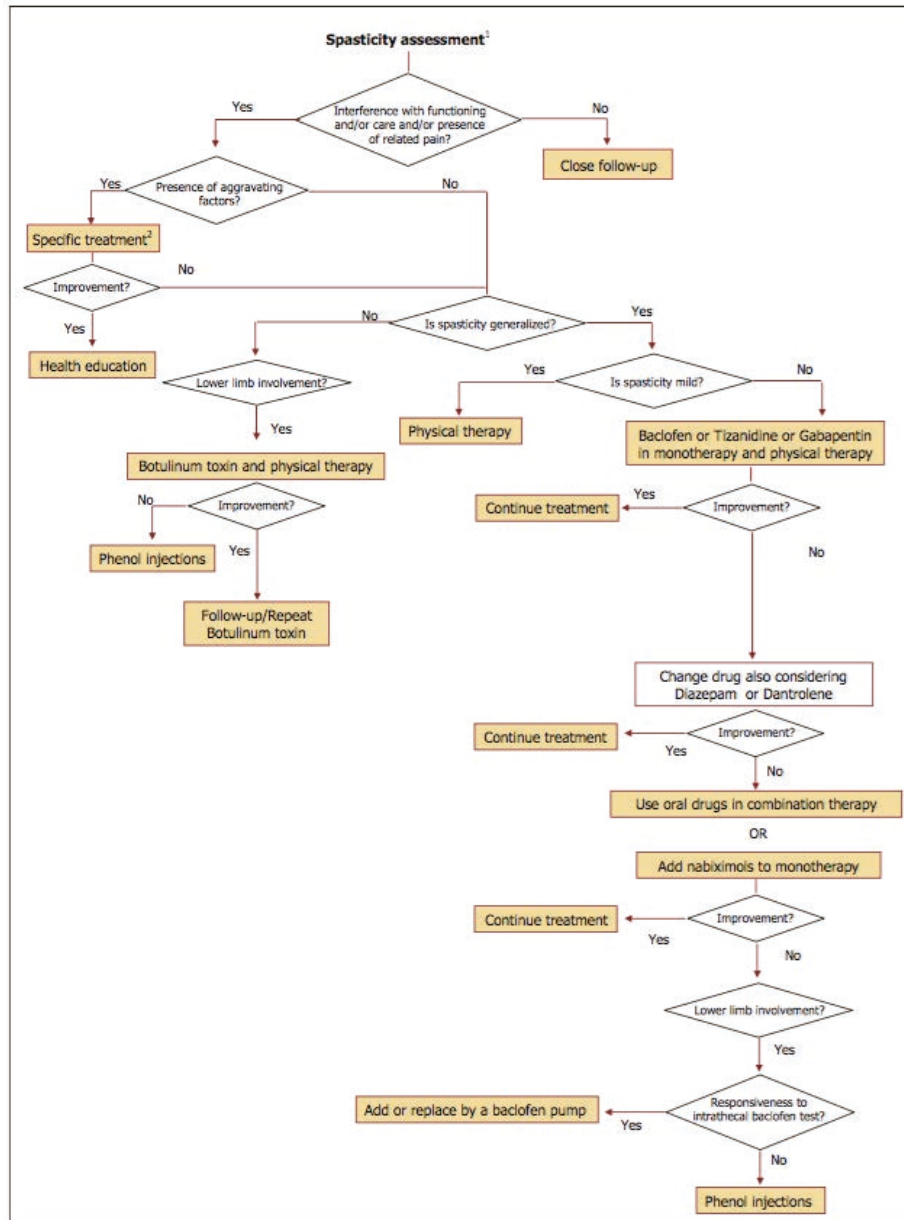


Figura 30. Algoritmo terapéutico propuesto por el grupo ECTRIMS para el tratamiento de la espasticidad en EM (213).

II.3.5. Factores desencadenantes y agravantes de la espasticidad en EM.

Además de las características propias de la espasticidad, la influencia de determinados factores externos pueden agravarla, por lo que un adecuado manejo incluye la consideración de éstos. Una revisión sistemática de los factores fisiológicos y psicológicos desencadenantes de espasticidad, que incluía principalmente estudios con lesionados medulares, no proporcionó datos concluyentes sobre el efecto real de un elevado número factores sobre la espasticidad. En cambio, sí que encontró evidencia clínica para determinados factores que agravan la espasticidad: embarazo, ciclo menstrual, postura, frío, ritmo circadiano, lesiones cutáneas, complicaciones urinarias e intestinales y estrés (241).

Los principales factores que agravan la espasticidad en pacientes con EM son las infecciones (urinarias o de cualquier tipo), exceso de fatiga, estrés, úlceras por presión, dolor, estreñimiento, fiebre, temperaturas ambientales extremas y algunos fármacos como los antidepresivos y el interferón beta (241, 242).

Stevenson (150) clasifica los factores agravantes y desencadenante en cutáneos (lesiones cutáneas eritematosas, inflamadas ó con solución de continuidad, úlceras por presión, infecciones cutáneas y uña incarnata) y viscerales (infecciones localizadas o sistémicas, trombosis venosa profunda, disfunción intestinal, bien sea estreñimiento o diarrea, y disfunción vesical por infecciones, retención o vaciamiento incompleto).

Los estímulos adrenérgicos pueden aumentar la espasticidad, no en vano, la espasticidad es una de las características principales del síndrome serotoninérgico (243). Además, hay estudios que indican que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina exacerban la espasticidad debido al efecto excitador serotoninérgico sobre la neurona motora y el arco reflejo (244, 245).

Otros fármacos que también pueden producir un aumento de espasticidad son lamotrigina (246) y naloxona. Se han publicado series en las que se ha observado un aumento de espasticidad en los pacientes lesionados medulares tratados con naloxona, lo que indica una relación entre la neuromodulación ejercida por el sistema opioide y la espasticidad (247).

II.3.6. Efecto de los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (MCE) sobre la espasticidad.

Todos los fármacos MCE enumerados en páginas anteriores han mostrado su eficacia como tratamiento de la EMRR en los diferentes ensayos clínicos y su efectividad en la práctica clínica y en los numerosos registros y series de pacientes existentes desde que se comenzaron a utilizar. Sin embargo, en la práctica clínica no se suele considerar el potencial efecto de estos fármacos MCE sobre síntomas tan prevalentes en EM como la espasticidad ó la fatiga, a pesar de ser considerados síntomas con tanta influencia en la calidad de vida de los pacientes como los brotes (248) y la discapacidad (249). En la actualidad, los algoritmos de tratamiento no incluyen la presencia ó prevención de estos síntomas como factor de influencia en la toma de decisiones ó una secuencia preestablecida para utilizar los fármacos MCE en función, por ejemplo, de la presencia de espasticidad. Probablemente esto sucede porque los beneficios y/o perjuicios sobre estos síntomas todavía no han sido establecidos al no estudiarse como variables primarias o secundarias en la mayor parte de ensayos clínicos (250).

El interferón beta (IFNB) es uno de los tratamientos MCE más comúnmente utilizados en la actualidad. Son varias las evidencias que indican que IFNB puede inducir un aumento de espasticidad, especialmente en aquellos pacientes con EM y espasticidad preexistente (251). Algunos autores consideran que es un hecho comprensible, dado que el IFNB puede inducir fiebre y otros efectos adversos que podrían actuar como desencadenantes o agravantes de la espasticidad (252). Por otra parte, Walther et al. (251) indica que la espasticidad es un síntoma especialmente sensible al tratamiento con IFNB. En este sentido, otros autores piensan que habría que tener en cuenta este hecho cuando se decida iniciar tratamiento con IFNB (253).

La relación entre IFNB y aumento de espasticidad se describió ya desde las primeras publicaciones. Lublin et al. (254) realizó una revisión sobre el manejo de pacientes con EMRR en tratamiento con IFNB-1b basado en su propia experiencia en el ensayo fase 3, aleatorizado y controlado con placebo que sirvió para la aprobación del fármaco. Este estudio en EMRR, al igual que un estudio fase 3, también aleatorizado y controlado con placebo, con IFNB-1b en fenotipos SP (255)

mostró un incremento de la espasticidad en los pacientes tratados con IFNB-1b del 13% y 37.8% respectivamente.

El estudio abierto realizado por Bramanti et al. (256) en pacientes con EMPP también mostró que los pacientes tratados con IFNB-1b durante un tiempo medio de dos meses presentaban un aumento en la frecuencia e intensidad de la espasticidad, que mejoraba a los pocos meses de suspender el tratamiento con IFNB. Concretamente, de un total de 19 pacientes tratados con IFNB-1b, un 68% (n=13) presentó un incremento significativo en el grado de espasticidad y un 37% (n=7) decidió abandonar el tratamiento por este motivo 6 meses después de iniciarlo. Los autores no encontraron en la RM de los pacientes con empeoramiento de espasticidad cambios que pudieran explicarlo, atribuyéndolo a un efecto directo del IFNB sobre las neuronas motoras.

Frese et al. (253) analizó de forma retrospectiva los datos de una serie 90 pacientes con EMRR tratados con IFNB-1b con objeto de determinar las causas de abandono del tratamiento. Los resultados mostraron que la espasticidad fue una de las causas más importantes de discontinuación de IFNB-1b en pacientes con mayor duración de la enfermedad (media 10.4 ± 3.3 años) y mayor grado de discapacidad (EDSS medio 5.0 ± 1.1). La aparición de espasticidad atribuible a IFNB-1b aparecía a las dos horas de administrarse el inyectable con una duración aproximada de dos días.

Leary et al. (252) realizó un ensayo clínico en 50 pacientes con EMPP que fueron aleatorizados en tres grupos con 30 microgramos de IFNB-1a intramuscular semanal (15 pacientes), 60 microgramos de IFNB-1a intramuscular semanal (15 pacientes) y placebo (20 pacientes), con un seguimiento clínico de dos años. En los pacientes de los grupos tratados con IFNB se produjo un incremento medio de la espasticidad del 33% frente al 15% observado en el grupo placebo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Un estudio abierto de dos años de duración (257) realizado en 58 pacientes con EMRR divididos en dos grupos de tratamiento, IFNB-1b y AG respectivamente, mostró un incremento del 15% en el grado de espasticidad en extremidades inferiores en el grupo tratado con IFNB-1b. Ambos grupos eran comparables en términos de edad, sexo, tiempo de duración de la EM, número de brotes en los dos años previos al inicio del tratamiento y grado de discapacidad (EDSS).

En un reciente estudio (114) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se ha estudiado a eficacia y seguridad de dos regímenes de IFNB-1a pegilado (125 microgramos cada 2 semanas ó 125 microgramos cada 4 semanas) en más de 1.500 pacientes con EMRR durante dos años. Aunque en la relación de efectos adversos no se recoge de forma explícita la espasticidad, el 19% de los pacientes de los dos regímenes de tratamiento presentaron mialgia y el 10% dolor en extremidades (porcentaje también coincidente en los dos regímenes). Estos síntomas son característicos de la espasticidad en cualquier estadio de evolución, por lo que posiblemente podrían ser atribuibles a esta.

	Lublin Neurology 1996	Bramanti Neurology 1998	IFN en EMSP Lancet 1998	Frese Neurology 1999	Leary. JNNP 2004
N	69	19 Tratamiento. 19 Placebo.	270 Tratamiento 261 Placebo.	90	30 Tratamiento 20 Placebo
TIPO EM	EMRR	EMPP	EMSP	EMRR	EMPP
SEGUIMIENTO	24 MESES	12 MESES	36 MESES	31.3 ±11.3 MESES	24 MESES
TTO	IFN beta 1b	IFN beta 1b	IFN beta 1b	IFN beta 1b	IFN beta 1a IM
% AUMENTO ESPASTICIDAD	TTO: 13% PLACEBO: ND	TTO: 68% PLACEBO: 11%	TTO: 37.8% PLACEBO: 27.4%	TTO: 26.6 (EDSS>4) PLACEBO: ND	TTO: 33% PLACEBO: 15%
ABANDONO TTO POR ESPASTICIDAD	ND	37%	ND	7.2%	ND
DISEÑO	OBSERVACIONAL	PARALELO DOBLE CIEGO	PARALELO DOBLE CIEGO	OBSERVACIONAL	PARALELO DOBLE CIEGO. RETROSPECTIVO.
RESULTADO	ND	DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS.	DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS.	ND	NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS.

Tabla 2. Resumen de los estudios en los que se aprecia una relación entre el tratamiento con IFNB y un incremento de espasticidad. N: número de pacientes estudiados. EM: esclerosis múltiple. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva. EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva. TTO: tratamiento. IFN: interferón. IM: intramuscular. ND: no disponible. (Fuente: autor).

En el estudio fase 3 TEMSO (dos dosis de teriflunomida frente a placebo) (111) en los tres grupos se recogió el dolor en brazos y piernas como efecto adverso, pero sin diferencias entre los grupos teriflunomida 7 (7.1%), teriflunomida 14 (9.2%) y placebo (13.1%).

En el estudio MS CARE-II (dos dosis de alemtuzumab frente a placebo) (113) los pacientes que recibieron alemtuzumab presentaron mialgias (6% con alemtuzumab 12 mg y 11% con alemtuzumab 24 mg) pero se comunicó como reacción adversa transitoria secundaria a la perfusión del fármaco.

En los ensayos clínicos fase 3 del resto de tratamientos MCE: AG, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod y daclizumab, la espasticidad (de forma explícita) ó síntomas que pudieran sugerir espasticidad como mialgias, dolor en extremidades, presión, tirantez, etc., no quedan recogidos en la relación de efectos adversos atribuibles a los fármacos, por tanto se desconoce qué influencia sobre la espasticidad podrían tener estos cinco tratamientos, aunque sólo fuese mediante una aproximación descriptiva.

De ellos, AG es la medicación con la que durante más tiempo se tiene experiencia en la práctica clínica.

III. OBJETIVOS

III.OBJETIVOS

IFNB y AG son los fármacos MCE más comúnmente empleados en la actualidad para el tratamiento de la EMRR y el CIS y es habitual observar una permuta en su utilización por ineficacia o efectos adversos. Es conocida la influencia que sobre la espasticidad puede ejercer IFNB y aunque el tratamiento con AG no parece asociarse a un empeoramiento de la espasticidad, las evidencias en este sentido son muy limitadas:

- Desconocemos la influencia que AG ejerce sobre la espasticidad en pacientes con IFNB como tratamiento previo.
- En pacientes con diagnóstico reciente de EM, que previamente no han estado en tratamiento con ningún fármaco MCE, ignoramos que efecto tendría el tratamiento con AG sobre la espasticidad.
- Desconocemos el efecto de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad en pacientes que han cambiado el tratamiento con IFNB por AG.
- No se ha identificado que influencia podría tener sobre la calidad de vida el cambio de tratamiento con IFNB por AG en pacientes con espasticidad.
- Desconocemos la posible repercusión económica y laboral de todas las cuestiones previas.

III.1. OBJETIVOS DE ESTUDIO DE ESTA TESIS.

III.1.1. Objetivo primario.

Estudiar el efecto de AG sobre la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad que han sido tratados previamente con IFNB.

III.1.2. Objetivos secundarios.

1. Estudiar el efecto de AG sobre la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad que previamente no han sido tratados con ningún fármaco MCE.
2. Conocer la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad en pacientes con EMRR que han cambiado el tratamiento con IFNB por AG.
3. Estudiar si existe variación en la calidad de vida de los pacientes con EMRR y espasticidad que cambian el tratamiento con IFNB por AG.
4. Describir la repercusión económica y laboral al cambiar el tratamiento con IFNB por AG en pacientes con EMRR y espasticidad.

III.2. CAPITULOS REALIZADOS PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS.

CAPITULO 1. Efecto del acetato de glatirámero sobre la espasticidad en pacientes, previamente tratados con interferón beta y en pacientes nuevos, con esclerosis múltiple recurrente-remitente.

CAPITULO 2. Evolución de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente tras cambiar de interferón beta a acetato de glatirámero.

CAPITULO 3. Análisis de coste de acetato de glatirámero frente a interferón beta para la esclerosis múltiple recurrente-remitente en pacientes con espasticidad.

III.3. RELACIÓN ENTRE OBJETIVOS Y CAPITULOS.

III.3.1. Objetivo primario.

Estudiar el efecto de AG sobre la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad que han sido tratados previamente con IFNB.

- CAPITULO 1.
- CAPITULO 2.

III.3.2. Objetivos secundarios.

1. Estudiar el efecto de AG sobre la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad que previamente no han sido tratados con ningún fármaco MCE.
 - CAPITULO 1.
2. Conocer la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad en pacientes con EMRR que han cambiado el tratamiento con IFNB por AG.
 - CAPITULO 2.
3. Estudiar si existe variación en la calidad de vida de los pacientes con EMRR y espasticidad que cambian el tratamiento con IFNB por AG.
 - CAPITULO 2.
4. Describir la repercusión económica y laboral al cambiar el tratamiento con IFNB por AG en pacientes con EMRR y espasticidad.
 - CAPITULO 3.

IV. CAPITULOS

IV. CAPÍTULOS

IV.1. CAPITULO 1: EFECTO DEL ACETATO DE GLATIRAMERO SOBRE LA ESPASTICIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE-REMITENTE (EMRR) TRATADOS PREVIAMENTE CON INTERFERON BETA Y EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO.

IV.1.1. Diseño.

Este capítulo se fundamenta en un estudio observacional prospectivo observacional, no aleatorizado, abierto, multicéntrico y no controlado aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (258).

IV.1.2. Objetivo primario.

Estudiar el efecto de AG sobre la espasticidad en dos grupos de pacientes con EMRR y espasticidad: pacientes previamente tratados con IFNB y pacientes sin tratamiento previo.

IV.1.3. Metodología.

IV.1.3.1. Selección de pacientes.

En el estudio participaron tres centros hospitalarios de la Región de Murcia: Unidad de esclerosis múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y consultas monográficas de esclerosis múltiple del Hospital Comarcal del Noroeste y del Hospital General Universitario Reina Sofía. El estudio estuvo coordinado por la Unidad de esclerosis múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMRR y con signos de espasticidad que fueran a iniciar tratamiento con AG.

La selección de pacientes se realizó de forma no aleatorizada, incluyendo de forma consecutiva en el estudio a aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a medida que llegaban a la unidad y consultas de esclerosis múltiple de los tres centros participantes.

En el momento de la selección, los pacientes se dividieron en dos cohortes: Pacientes que cambiaron el tratamiento habitual con IFNB por AG por efectos adversos ó falta de eficacia (cohorte 1) y pacientes sin tratamiento previo que iniciaban tratamiento con AG (cohorte 2).

IV.1.3.2. Criterios de inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Edad entre 18-60 años.
3. Diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente-remitente según los criterios de Poser, McDonald 2001 ó 2005 que además presentaran signos de espasticidad.
4. Pacientes sin tratamiento previo que fueran a iniciar tratamiento con AG.
5. Pacientes en tratamiento previo con IFNB en cualquiera de sus presentaciones y dosificaciones, con efectos adversos ó falta de eficacia, que fueran a iniciar tratamiento con AG.
6. Firma del Consentimiento Informado.
7. Cumplir los criterios del Comité Asesor para el Tratamiento Farmacológico de la EM para iniciar tratamiento con AG.

IV.1.3.3. Criterios de exclusión.

1. Pacientes que hubieran sido tratados con cirugía para su espasticidad.
2. Pacientes que estuvieran participando en otro ensayo clínico.
3. Pacientes en tratamiento con AG en el momento de la inclusión.
4. Hipersensibilidad al AG ó manitol.
5. Pacientes con una enfermedad concomitante con pronóstico fatal a corto plazo.
6. Epilepsia grave refractaria.
7. Depresión o abuso de drogas activo.
8. Incapacidad para cumplir con los requerimientos del estudio.
9. Cualquiera de las contraindicaciones que figuran en la ficha técnica de AG.

-
10. Embarazo o la no adopción de medidas eficaces para evitarlo.
 11. Lactancia.

IV.1.3.4. Procedimientos y exploraciones realizadas.

Para el cuantificar la espasticidad se utilizaron cuatro escalas clínicas y un estudio neurofisiológico (mediante electromiografía) en los que se estudiaron diferentes parámetros:

1. Escalas utilizadas para cuantificar el grado de espasticidad:

- Escala Modificada de Ashworth (**Anexo 1**) en cada hemicuerpo valorando la flexo-extensión pasiva en las articulaciones: codo, muñeca, cadera, rodilla, tobillo.
- Escala del Tono del Aductor (media de ambas extremidades inferiores) (**Anexo 2**).
- Escala de Frecuencia de Espasmos de Penn (**Anexo 3**).
- Escala global del dolor muscular (**Anexo 4**).

La aplicación de las escalas fue realizada por un único explorador durante todo el estudio.

2. Estudio neurofisiológico utilizado para valorar el grado de espasticidad:

- Amplitud del Reflejo H en ambos músculos sóleos.
- Latencia del Reflejo H en ambos músculos sóleos.
- Cálculo de cociente H/M bilateral.

La exploración neurofisiológica fue realizada durante todo el estudio por un único explorador con un aparato de electromiografía comercial (*Neuropack XI; NIHON KOHDEN; Japan*) en condiciones estables de temperatura.

Para realizar la electromiografía el paciente participante era situado sobre la camilla en decúbito supino, implantándole dos electrodos de superficie en el vientre del soleo para el registro bipolar. El reflejo era evocado mediante estimulación eléctrica del nervio tibial (1 milisegundo de duración) con un cátodo redondeado situado en el hueco poplíteo y un ánodo rectangular situado sobre la rótula. Se realizaba un estímulo cada 10 segundos que iba aumentándose en pequeños incrementos (0.4-0.8 miliamperios) hasta que se obtenía un reflejo H y una onda M de la máxima amplitud.

IV.1.3.5. Periodo de seguimiento y visitas.

El periodo de seguimiento fue de 12-18 meses por paciente: 18 meses en aquellos pacientes que cambiaron el tratamiento habitual con IFNB por AG (cohorte 1) y 12 meses en aquellos pacientes sin tratamiento previo que iniciaban tratamiento con AG (cohorte 2). El periodo de seguimiento fue más largo en la cohorte 1 con la intención de evitar cualquier efecto residual del IFNB sobre la espasticidad, que pudiera suponer un sesgo en la valoración del efecto de AG sobre la espasticidad (**Figura 31**). El esquema de visitas fue el siguiente:

IV.1.3.5.1. Visita Basal antes de iniciar tratamiento con AG (ambas cohortes).

- Datos Demográficos (Sexo, Edad, Peso, Talla).
- Historia clínica del paciente: enfermedades concomitantes y tratamientos concomitantes.
- Historia clínica de la EM:
 - Antecedentes familiares, edad del inicio de la enfermedad (primer síntoma de EM -fecha de CIS-).
 - Fecha de diagnóstico de EM y EDSS en este momento.
 - Número total de brotes desde el inicio de la enfermedad.
 - Tasa de brotes pre-tratamiento con AG (en los 3 años previos, en los 2 años previos y en el año anterior).
 - EDSS antes de iniciar el tratamiento con AG (6 meses, 12 meses y 24 meses anteriores).
 - Tratamientos previos recibidos para la enfermedad.
- Historia de la espasticidad (incluye tratamientos recibidos).
- Anamnesis y exploración general.
- Exploración neurológica y de la espasticidad:
 - Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS) (**Anexo 5**).
 - Batería de escalas de evaluación de la espasticidad.
 - Reflejo H: medición de latencia y amplitud. Cálculo del índice H/M.
- Tratamiento con AG: Se registra la fecha de inicio del tratamiento.

IV.1.3.5.2. Visitas de seguimiento correspondientes a: Mes 6 (cohortes 1 y 2), Mes 12 (cohortes 1 y 2) y Mes 18 (cohorte 1):

- Anamnesis y exploración clínica general.
- Exploración neurológica y de la evolución de la espasticidad:
 - Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS).
 - Batería de escalas de evaluación de la espasticidad.
 - Reflejo H: medición de latencia y amplitud. Cálculo del índice H/M.
- Grado de cumplimiento del tratamiento con AG.
- Brotes desde la última visita.
- Acontecimientos adversos.
- Medicación concomitante.

Exploraciones	Visita Basal (cohortes 1 y 2)	V. Mes 6 (cohortes 1 y 2)	V. Mes 12 (cohortes 1 y 2)	V. Mes 18 (cohorte 1)
Criterios Inclusión /Exclusión	X			
Consentimiento Informado	X			
Datos demográficos	X			
Historia Clínica (incluye enfermedades y tratamientos concomitantes)	X			
Historia de la EM (incluye tratamientos previos para EM)	X			
Historia de la espasticidad (incluye tratamientos previos)	X			
Anamnesis y exploración general	X	X	X	X
EDSS	X	X	X	X

Escalas de evaluación de la espasticidad	X	X	X	X
Reflejo H medición de latencia y amplitud. Cálculo H/M.	X	X	X	X
Inicio tratamiento AG	X			
Cumplimiento tratamiento AG		X	X	X
Brotos desde última visita		X	X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X
Medicación concomitante		X	X	X

Tabla 3. Resumen de procedimientos y exploraciones realizados en cada visita. (Fuente: autor).

IV.1.3.6. Predeterminación del tamaño de la muestra y análisis estadístico.

Al no existir datos previos concluyentes acerca del efecto del tratamiento con AG sobre la variable principal del estudio (espasticidad), se propuso iniciar éste con una muestra exploratoria de al menos 25 pacientes para investigar la presencia y evolución de la espasticidad en este grupo de pacientes con esclerosis múltiple que recibieran acetato de glatirámero.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y datos clínicos en general. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas mediante media y desviación típica.

Para comparar las características basales de la espasticidad *entre las dos cohortes* de pacientes (en función de los valores obtenidos en las escalas y estudio neurofisiológico) se empleó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para comparar la evolución de la espasticidad en la *cohorte 1* (en función de los valores obtenidos en las escalas y estudio neurofisiológico) se empleó el test no paramétrico de rangos con signo de Wilcoxon.

Para comparar la evolución de la espasticidad en la *cohorte 2* (en función de los valores obtenidos en las escalas y estudio neurofisiológico) se empleó el test no paramétrico de rangos con signo de Wilcoxon.

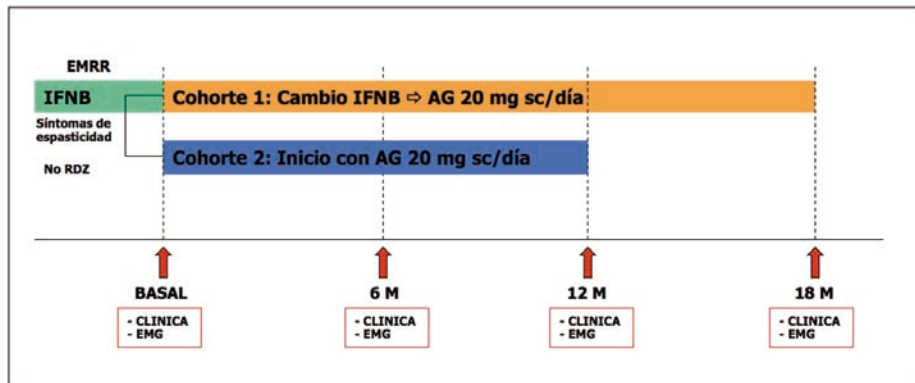


Figura 31. Diseño del estudio del capítulo 1. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. IFNB: interferón beta. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámico. M: mes. EMG: electromiografía.

IV.1.4. Resultados.

En este estudio se incluyeron 28 pacientes (20 mujeres y 8 hombres), distribuidos en dos cohortes, con una edad media de 40.32 ± 10.34 (DT). Inicialmente se seleccionaron 29 pacientes, pero una paciente no pudo ser incluida en el análisis porque sólo se disponía de datos de la visita basal y no existía ningún dato referente al seguimiento.

La cohorte 1 (tratamiento previo con IFNB) quedó integrada por 13 pacientes y la cohorte 2 (sin tratamiento previo) por 15 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre la puntuación media en la escala EDSS basal entre ambas cohortes (3.15 ± 0.72 y 2.7 ± 1 respectivamente). Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas basalmente entre ambas cohortes en el tiempo medio desde el diagnóstico de EM hasta el inicio de AG, que fue de 7.39 ± 3.37 y 3.37 ± 4.06 años respectivamente ($p < 0.05$), y en el número de brotes desde el diagnóstico hasta el inicio de AG que fue de 5.46 ± 5.58 y 2.40 ± 2.1 ($p < 0.05$) años (**Tabla 4**).

Cuatro pacientes de la cohorte 1 (30.8%) llevaban tratamiento antiespástico en la visita basal. Durante el periodo de seguimiento tres pacientes de esta cohorte presentaron aumento de la espasticidad, en dos de ellos (con tratamiento antiespástico) se cambió la dosis y en el tercero (sin tratamiento) no se añadió (**Anexo 8**).

Un paciente de la cohorte 2 (6.7%) llevaba tratamiento antiespástico en la visita basal. Durante el periodo de seguimiento dos pacientes de esta cohorte presentaron aumento de la espasticidad, en uno de ellos (con tratamiento antiespástico) se cambió la dosis y en el otro (sin tratamiento) no se añadió (**Anexo 8**).

Características	Cohorte 1 (n = 13)	Cohorte 2 (n = 15)
Edad media (DT)	39.85 (9.25)	40.73 (11.52)
Sexo, n (%)		
Femenino	10 (76.9)	10 (66.7)
Masculino	3 (23.1)	5 (33.3)
EDSS media (DT)	3.15 (0.72)	2.7 (1)
Tiempo (años) desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de EM, media (DT)	6.0 (6.93)	3.27 (5.09)
Tiempo (años) desde el diagnóstico de EM hasta el inicio de AG, media (DT)	7.39 (3.37)	3.57 (4.06)
Número de brotes desde el diagnóstico de EM, media (DT)	5.46 (5.58)	2.40 (2.10)

Tabla 4. Características basales de las dos cohortes de pacientes (258). DT: desviación típica. EDSS: escala ampliada de discapacidad. EM: esclerosis múltiple. AG: acetato de glatirámico. (Fuente: autor).

IV.1.4.1. Diferencias basales en la espasticidad entre las dos cohortes.

En el momento basal la cohorte 1 presentaba una mayor espasticidad que la cohorte 2, con diferencias estadísticamente significativa en la puntuación de las 4 escalas de espasticidad (escala modificada de Ashworth en ambos hemicuerpos, en la escala de frecuencia de espasmos de Penn, escala global del dolor y en la escala del tono del aductor) (**Figura 32**).

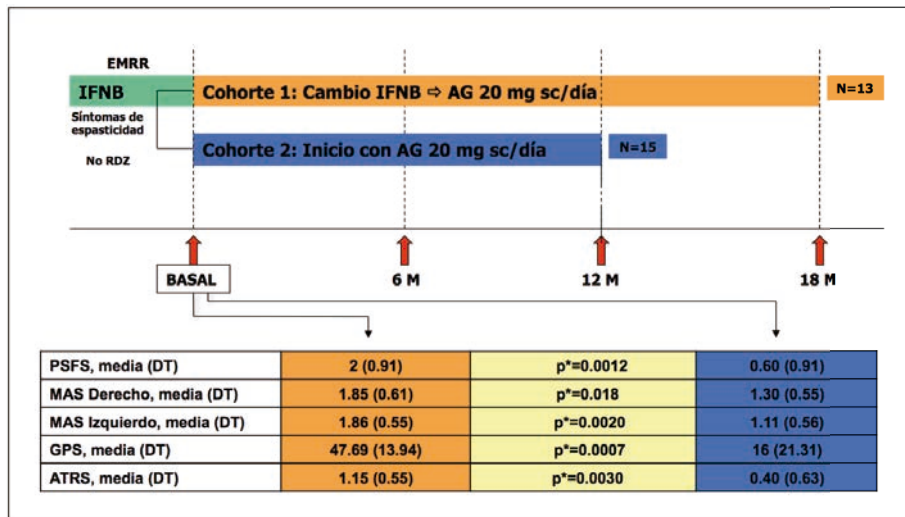


Figura 32. Diferencias basales en las escalas de espasticidad entre las dos cohortes. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. IFNB: interferón beta. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámico. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn; MAS: escala modificada de Ashworth; GPS: escala global del dolor; ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

No se encontraron diferencias basales significativas entre ambas cohortes en los valores de amplitud y latencia del reflejo H derecho e izquierdo, ni en el índice H/M derecho e izquierdo (**Anexo 8**).

IV.1.4.1.1. Evolución de la espasticidad en la cohorte 1.

En la cohorte 1 se observó una reducción de la espasticidad entre la visita basal y la visita de los 12 meses de seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de las 4 escalas de espasticidad aplicadas (**Figura 33. Anexo 8**).

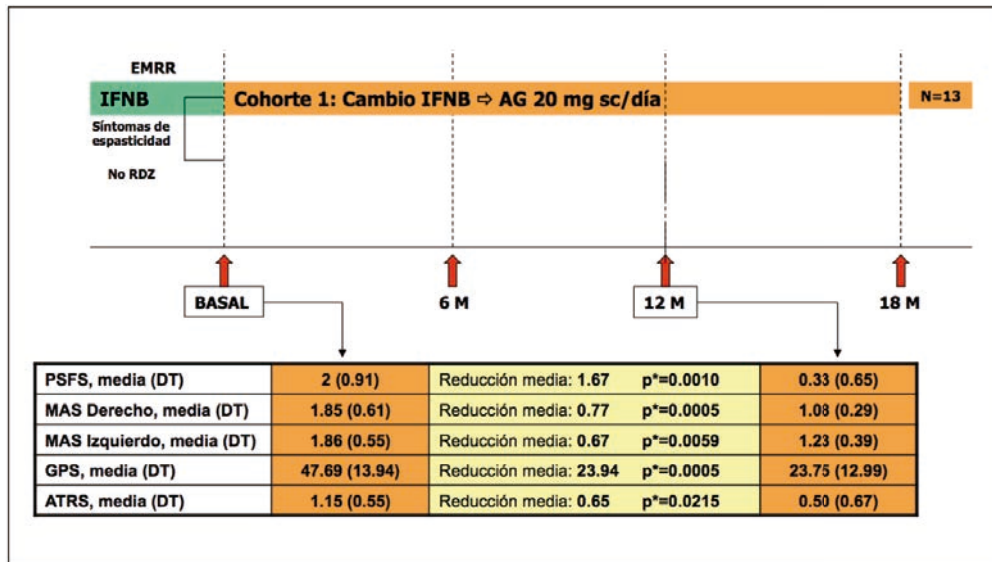


Figura 33. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 12 meses en la cohorte 1. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. IFNB: interferón beta. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámero. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn; MAS: escala modificada de Ashworth; GPS: escala global del dolor; ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

También se detectó una reducción de la espasticidad entre la visita basal y la visita de los 18 meses de seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala modificada de Ashworth en ambos hemisferios, en la escala de frecuencia de espasmos de Penn y escala global del dolor. También se observó una reducción de la puntuación en escala del tono del aductor, pero la diferencia no fue significativa (**Figura 34. Anexo 8**).

No se encontraron diferencias significativas entre la visita basal y las visitas del mes 12 y 18 en los valores de amplitud y latencia del reflejo H derecho e izquierdo, ni en el índice H/M derecho e izquierdo (**Anexo 8**).

IV.1.4.1.2. Evolución de la espasticidad en la cohorte 2.

En la cohorte 2 no se produjo una variación significativa de la puntuación en las 4 escalas aplicadas para evaluar la espasticidad entre la visita basal y la visita de los 12 meses de seguimiento (**Figura 35. Anexo 8**).

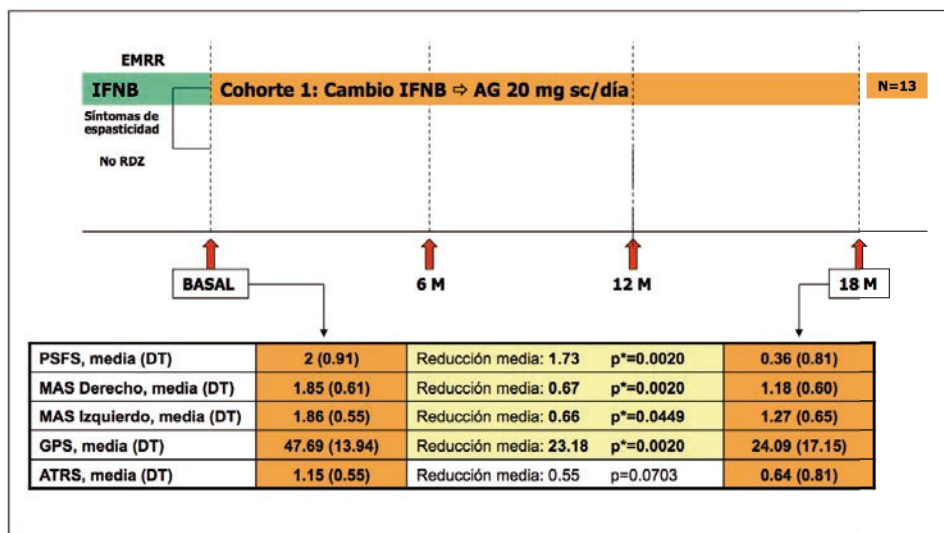


Figura 34. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 18 meses en la cohorte 1. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. IFNB: interferón beta. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámero. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn; MAS: escala modificada de Ashworth; GPS: Escala global del dolor; ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

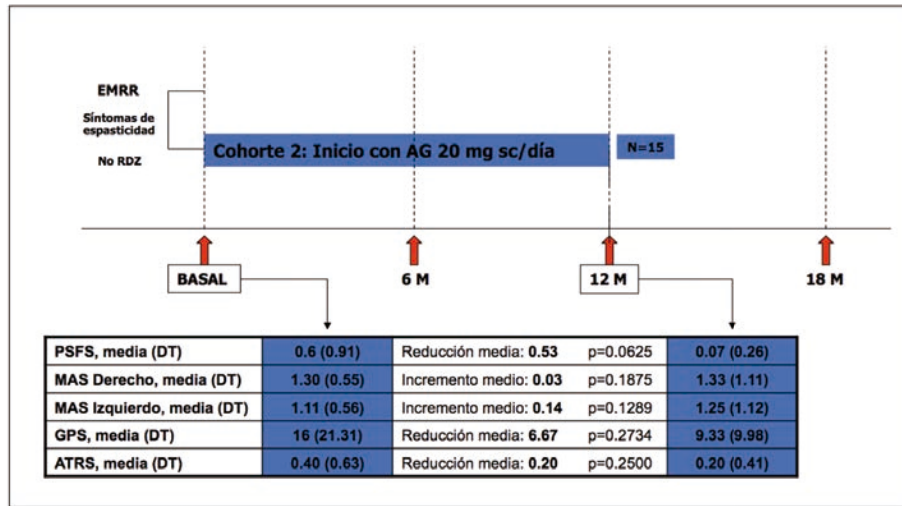


Figura 35. Evolución de la puntuación en las 4 escalas de espasticidad a los 12 meses en la cohorte 2. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámico. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn; MAS: escala modificada de Ashworth; GPS: Escala global del dolor; ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

En cambio, si se observaron cambios en la exploración neurofisiológica, apreciándose una reducción estadísticamente significativa en el valor de la latencia del reflejo H izquierdo y del índice H/M derecho entre la visita basal y la visita de los 12 meses de seguimiento (**Figura 36**). No hubo cambios significativos en la amplitud del reflejo H bilateral, latencia del reflejo H derecho y en el índice H/M izquierdo (**Anexo 8**).

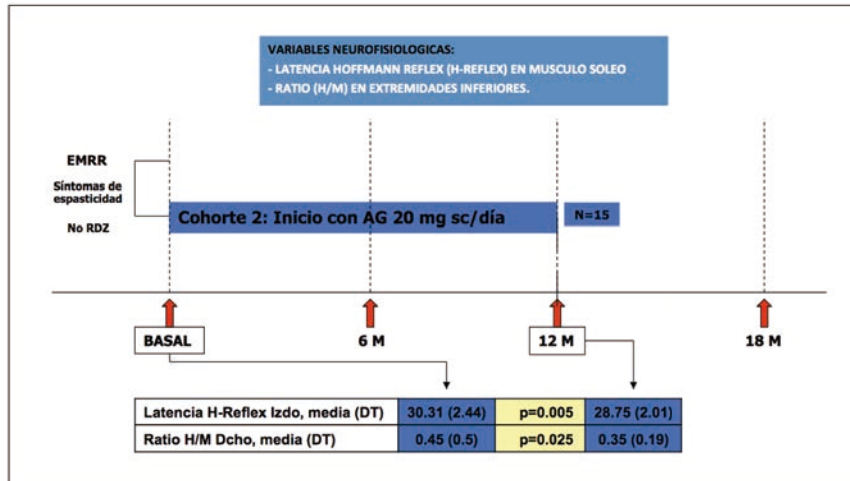


Figura 36. Evolución de la espasticidad en el estudio neurofisiológico de la cohorte 2. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remite. RDZ: randomización. AG: acetato de glatirámico. M: mes. DT: desviación típica (Fuente: autor).

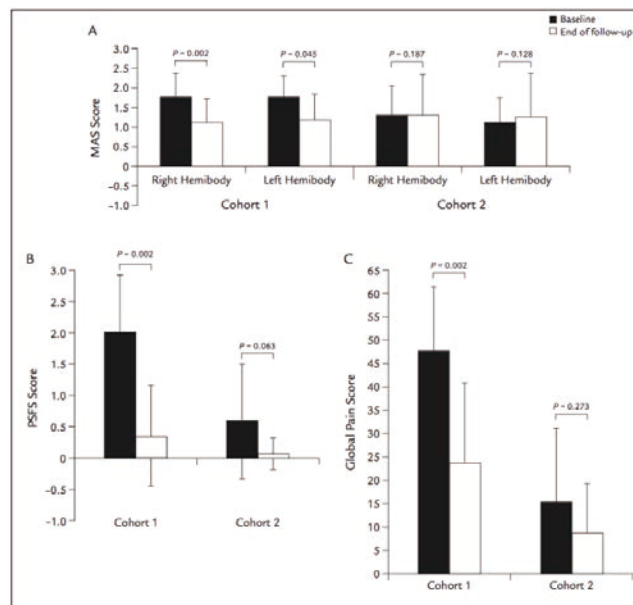


Figura 37. Puntuaciones medias en la visita basal y al final del seguimiento en las dos cohortes en la escala modificada de Ashworth (MAS) la escala de frecuencia de espasmos de Penn (PSFS) y la escala global del dolor (Global Pain Score) (258).

IV.2. CAPITULO 2: EVOLUCION DE LA ESPASTICIDAD EN PACIENTES CON EMRR QUE CAMBIARON EL TRATAMIENTO CON INTERFERON BETA POR ACETATO DE GLATIRAMERO.

IV.2.1. Diseño

Este capítulo se fundamenta en un estudio retrospectivo observacional, no aleatorizado, multicéntrico y no controlado aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (259).

IV.2.2. Objetivo primario y objetivos secundarios.

Objetivo primario: Estudiar la evolución de la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad que cambian el tratamiento con IFNB por AG.

Objetivos secundarios: Estudiar la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre este síntoma. Estudiar la calidad de vida y pérdida de días de trabajo por brotes y espasticidad de estos pacientes.

IV.2.3. Metodología.

IV.2.3.1. Selección de pacientes.

En el estudio participaron 27 centros hospitalarios de España y estuvo coordinado por la Unidad de esclerosis múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMRR y con signos de espasticidad que hubieran iniciado tratamiento con AG.

La selección de pacientes se realizó de forma no aleatorizada, incluyendo de forma consecutiva en el estudio a aquellos que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión a medida que realizaban sus visitas programadas en las diferentes unidades y consultas de esclerosis múltiple y su historia clínica era revisada.

IV.2.3.2. Criterios de inclusión.

1. Pacientes con EMRR (Criterios de Poser, McDonald 2001, 2005 y 2010) previamente tratados con cualquier tipo de IFNB, y que hubieran cambiado de tratamiento a AG por cualquier razón.
2. Pacientes que tuvieran algún grado de espasticidad confirmada mediante alguna de las escalas aplicadas en el estudio.
3. EDSS no superior a 5.5.
4. Si el paciente estaba tomando alguna medicación antiespástica, esta medicación y su dosis debía haber sido estable al menos las últimas 12 semanas previas a su inclusión en el estudio
5. 18-60 años de edad en el momento de iniciar el estudio.
6. Pacientes que hubieran iniciado el tratamiento con AG al menos en las 24 semanas previas al inicio de la recogida de datos del estudio.
7. Disponibilidad de seguimiento clínico, y de evaluación de la espasticidad al menos cada 3 meses después del inicio del tratamiento con AG.
8. Paciente que firmara el consentimiento informado para participar en el estudio.
9. Cumplir los criterios del Comité Asesor para el Tratamiento Farmacológico de la EM para iniciar tratamiento con AG.

IV.2.3.3. Criterios de exclusión.

1. Cualquier situación o condición que significara el uso de AG fuera de las condiciones de uso autorizadas en España según su Ficha Técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
2. Pacientes que hubieran sido tratados con cirugía para su espasticidad.
3. Pacientes con una enfermedad concomitante con pronóstico fatal a corto plazo
4. Epilepsia grave refractaria
5. Depresión o abuso de drogas activo

IV.2.3.4. Procedimientos y exploraciones realizadas.

1. Para cuantificar la espasticidad se utilizaron cuatro escalas clínicas:
 - Escala Modificada de Ashworth valorando la flexo-extensión pasiva en las siguientes 5 articulaciones de forma bilateral: codo, muñeca, cadera, rodilla, tobillo. Para cuantificar la espasticidad mediante esta escala se consideraron dos valores: uno, la puntuación media tras explorar las 10 articulaciones (media de la puntuación obtenida en las 10), otro, la puntuación máxima obtenida en cualquiera de las 10.
 - Escala del Tono del Aductor (media de ambas extremidades inferiores).
 - Escala de Frecuencia de Espasmos de Penn.
 - Escala global del dolor muscular.
2. Para evaluar la calidad de vida se utilizó la escala MSQoL-54 (**Anexo 6**).
3. Para evaluar la repercusión laboral de la EM y la espasticidad se preguntó directamente al paciente acerca de los días que había dejado de trabajar en relación a estos dos condicionantes.

IV.2.3.5. Periodo de seguimiento y visitas.

El periodo de seguimiento fue de 6 meses por paciente y el esquema de visitas fue el siguiente (**Figura 38-1**):

1. Visita Basal antes de iniciar tratamiento con AG.

- Datos Demográficos (Sexo, Edad, Peso, Talla)
- Historia clínica del paciente: enfermedades concomitantes y tratamientos concomitantes.
- Historia clínica de la EM:
 - Antecedentes familiares, edad del inicio de la enfermedad (primer síntoma de EM -fecha de CIS-).
 - Fecha de diagnóstico de EM, EDSS en el momento del diagnóstico.
 - Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico hasta el último brote de EM.
 - Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de EM hasta el inicio de tratamiento con AG.

-
- Número y fecha de los brotes sufridos desde el diagnóstico de EM hasta el inicio de tratamiento con AG.
 - EDSS antes de iniciar el tratamiento con AG.
 - Tratamientos previos recibidos para la enfermedad.
 - Historia de la espasticidad (incluye tratamientos recibidos).
 - Anamnesis y exploración general.
 - Exploración neurológica y de la espasticidad:
 - Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS).
 - Batería de escalas de evaluación de la espasticidad.
 - Estudio de calidad de vida MSQoL-54.
 - Evaluación de la pérdida de días de trabajo.
 - Tratamiento con AG: Se registra la fecha de inicio del tratamiento.
2. *Visitas de seguimiento correspondientes a: Mes 3 y Mes 6:*
- Anamnesis y exploración clínica general.
 - Exploración neurológica y de la evolución de la espasticidad:
 - Puntuación en la escala de discapacidad (EDSS).
 - Batería de escalas de evaluación de la espasticidad.
 - Estudio de calidad de vida MSQoL-54 (sólo Mes 6).
 - Evaluación de la pérdida de días de trabajo.
 - Grado de cumplimiento del tratamiento con AG.
 - Brotes desde la última visita.
 - Acontecimientos adversos.
 - Medicación concomitante.

Se realizó un análisis adicional para valorar la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad en este grupo de pacientes. Para ello los pacientes se distribuyeron en dos grupos. En un grupo se incluyeron los pacientes que en la visita basal no estaban administrándose tratamiento antiespástico y en el otro los que si estaban haciéndolo (**Figura 38-2**).

Exploraciones	Visita Basal	Visita Mes 3	Visita Mes 6
Criterios Inclusión /Exclusión	X		
Consentimiento Informado	X		
Datos demográficos	X		
Historia Clínica (incluye enfermedades y tratamientos concomitantes)	X		
Historia de la EM (incluye tratamientos previos para EM)	X		
Historia de la espasticidad (incluye tratamientos previos)	X		
Anamnesis y exploración general	X	X	X
EDSS	X	X	X
Escalas de evaluación de la espasticidad	X	X	X
Estudio de calidad de vida MSQoL-54	X		X
Evaluación de la pérdida de días de trabajo	X	X	X
Inicio tratamiento AG	X		
Cumplimiento tratamiento AG		X	X
Brotos desde última visita		X	X
Acontecimientos adversos		X	X
Medicación concomitante		X	X

Tabla 5. Resumen de procedimientos y exploraciones realizados en cada visita. (Fuente: autor).

IV.2.3.6. Predeterminación del tamaño de la muestra y análisis estadístico.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó como variable la escala de espasticidad del trabajo del primer capítulo que presentó menor variación a lo largo del estudio, de modo que, garantizando la significación estadística para la variable de menor cambio, se garantizara probabilísticamente la significación para

las otras variables. El primer estudio se realizó cronológicamente antes que el segundo y el tercero.

La escala que se seleccionó fue el cambio en el tono del aductor. Los valores medios de cambio encontrados en el citado estudio varían entre 0,55 y 0,20 unidades. En este caso, se usó el valor más conservador (0,20 unidades) para obtener el menor tamaño de muestra con mayor probabilidad de presentar significación estadística del cambio. La varianza obtenida para el cambio de dicha variable en el primer estudio para pacientes que recibieron interferón beta fue de 0,69 unidades.

A partir de los datos anteriormente mencionados, se asumió un valor de cambio en el tono del aductor de 0,20 con una varianza de 0,69. Se aceptó un riesgo alfa de 0,05, con una potencia del 80%, mediante un contraste bilateral. Con las hipótesis anteriores se necesitaba incluir 70 pacientes, si se asumía una tasa de pérdidas no superior al 10%.

Las variables cuantitativas se describieron con medidas de centralización y de dispersión (media, mediana, DT [desviación típica], Q1 [primer cuartil], Q3 [tercer cuartil], mínimo y máximo). Las variables cualitativas se describieron mediante las frecuencias absolutas y relativas.

Para evaluar cambios entre las visitas (Basal, Mes 3 y Mes 6), se tuvieron en cuenta los siguientes puntos: Para las variables cuantitativas se realizó un modelo lineal general de la variable en estudio (principalmente para las variables de efecto relacionadas con espasticidad) en las tres visitas simultáneamente. En cuanto a las variables cualitativas para determinar si existían diferencias significativas entre visitas, se realizó el test de Mac-Nemar para datos apareados o test de homogeneidad marginal. Los test de hipótesis realizados fueron bilaterales y con un nivel de significación del 0,05.

Para evaluar si existían diferencias en la escala de calidad de vida MSQoL-54 entre las visitas "basal" y "Mes 6" se utilizó el T-test para muestras dependientes o relacionadas. Para interpretar cualitativamente esta diferencia se ha utilizado la medida conocida como "effect size" o "tamaño del efecto" (d) mediante la fórmula de Cohen (**Anexo 9**), comparando las medias pre- y post- test de cada unas de las 16 dimensiones que componen la escala MSQoL-54. El tamaño del efecto (d) se valora considerando tres valores centrales:

- Valor de “d” en torno a 0.20: Diferencia pequeña.
- Valor de “d” en torno a 0.50: Diferencia moderada.
- Valor de “d” en torno a 0.80: Diferencia elevada.

Los datos se analizaron mediante SPSS v17.0.

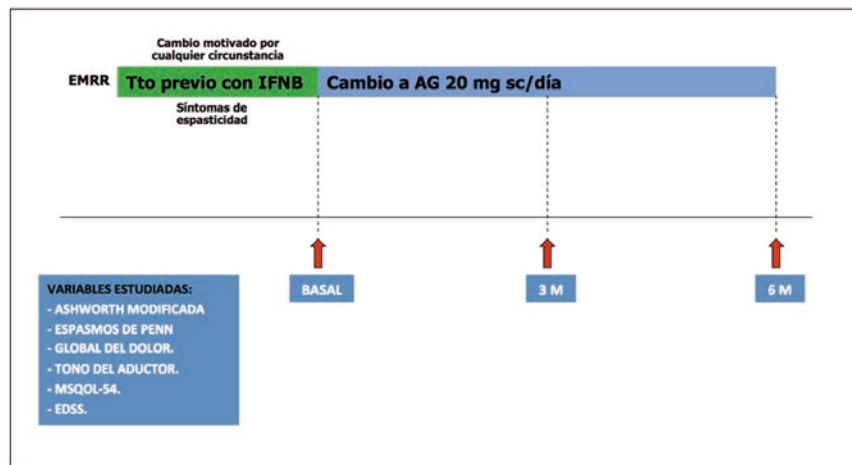


Figura 38-1. Diseño del estudio del segundo capítulo. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámico. M: mes. (Fuente: autor).

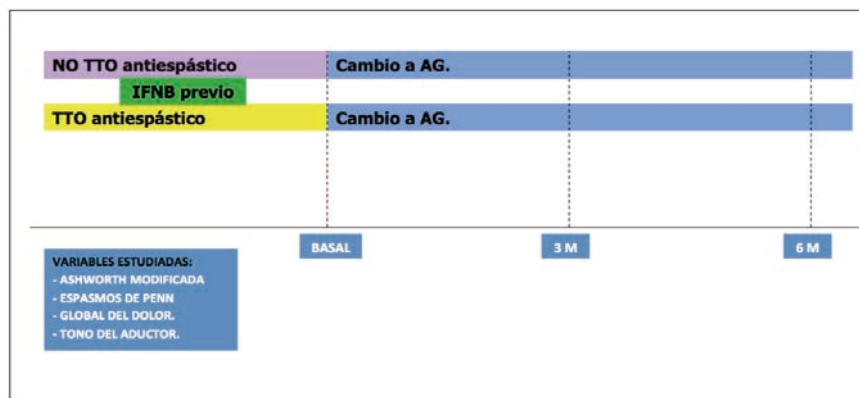


Figura 38-2. Diseño del análisis adicional realizado en el estudio de este capítulo para valorar la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad. TTO: tratamiento. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámico. M: mes. (Fuente: autor).

IV.2.4. Resultados.

En este estudio se incluyeron 68 pacientes (48 mujeres y 20 hombres), la mayoría de raza caucásica (97.1%), con una edad media de 41.7 (9.5) (DT) años. Inicialmente se reclutaron 75 pacientes, pero siete fueron excluidos: cuatro no cumplían todos los criterios de inclusión, dos abandonaron el estudio voluntariamente durante el seguimiento y uno no disponía de ningún dato referente al seguimiento (**Tabla 6**).

Cuatro pacientes tenían historia familiar de EM (5.9%). La puntuación media (DT) basal en la escala EDSS fue de 3.2 (1.4) y el tiempo medio (DT) desde el diagnóstico hasta iniciar tratamiento con AG fue de 7.6 (5.7) años. Veintinueve pacientes (42.6%) habían seguido tratamiento con IFNB 1a subcutáneo antes de iniciar AG, 28 pacientes (41.2%) IFNB 1a intramuscular y 22 pacientes (32.4%) IFNB 1b subcutáneo. La duración media (DT) de estos tratamientos fue 3.5 (3.3), 2.7 (2.5), y 4.4 (3.6) años respectivamente. La causa principal para cambiar de IFNB a AG fueron los efectos adversos en 19 pacientes (65.5%), 12 pacientes (42.9%) y 13 pacientes (59.1%) respectivamente y la respuesta subóptima a IFNB en 10 pacientes (34.5%), 15 pacientes (53.6%) y 7 pacientes (31.8%) respectivamente (**Tabla 6. Anexo 9**).

Características basales	Valor
Edad media (DT)	41.7 (9.5)
Sexo, n (%)	
Femenino	48 (70.6)
Masculino	20 (29.4)
Raza, n (%)	
Caucásica	66 (97.1)
Árabe	2 (2.9)
EDSS media (DT)	3.2 (1.4)
Historia familiar de EM, n (%)	4 (5.9)
Tratamientos previos, n (%)	
IFNB 1a sc	29 (42.6)
IFNB 1a im	28 (41.2)
IFNB 1b sc	22 (32.4)
Tiempo (años) desde el diagnóstico de EM hasta el último brote, media (DT)	7.0 (5.4)
Tiempo (años) desde el diagnóstico de EM hasta inicio de AG, media (DT)	7.6 (5.7)
Número de brotes desde el diagnóstico de EM hasta inicio de AG, media (DT)	4.1 (3.4)

Tabla 6. Características basales de los pacientes incluidos (259). DT: desviación típica. EM: esclerosis múltiple. IFNB: interferón beta. SC: subcutáneo. IM: intramuscular. AG: acetato de glatirámico. (Fuente: autor).

En los tres primeros meses de seguimiento (entre la visita basal y la visita del mes 3) el cumplimiento de tratamiento con AG fue del 100% en 50 pacientes (73.5%) y entre el 80-100% en 18 pacientes (26.5%). La media (DT) de dosis no administradas en este periodo fue de 3.1 (1.9).

En los tres meses siguientes (entre la visita del mes 3 y el fin del estudio) el cumplimiento de tratamiento con AG fue del 100% en 54 pacientes (79.4%), entre el 80-100% en 13 pacientes (19.1%) y entre el 50-80% en un paciente (1.5%). La media (DT) de dosis no administradas en este periodo fue de 5.3 (8.8).

Veinticinco pacientes (36.8%) estaban recibiendo tratamiento antiespástico en la visita basal del estudio con una dosis estable en los 3 meses previos a su inicio. Esta proporción no varió a lo largo del seguimiento en los 3 y 6 meses posteriores, aunque 2 pacientes (2,9%) modificaron el tratamiento antiespástico en el mes 3, y en el mes 6 lo hicieron 6 pacientes (8%). Los fármacos antiespásticos más utilizados fueron baclofeno y benzodiazepinas (**Tabla 7. Anexo 9**).

Spasmolytic treatment	Baseline (or last six months) (N = 25)	Month 3 (N = 25)	Month 6 (N = 25)
<i>Baclofen</i> , n (%)	16 (64.0)	16 (64.0)	14 (56.0)
<i>Benzodiazepines</i> , n (%):	8 (32.0)	8 (32.0)	8 (32.0)
Clonazepam	5 (62.5)	5 (62.5)	5 (62.5)
Diazepam	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Lorazepam	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Tetrazepam	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
<i>Tizanidine</i> , n (%)	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (12.0)
<i>Gabapentin</i> , n (%)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.0)
<i>Botulinum toxin</i> , (%)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
<i>Other</i> , n (%) ^a	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (12.0)

Tabla 7. Descripción del tratamiento antiespástico recibido durante el estudio. ^aTratamientos espasmolíticos diferentes a baclofeno, benzodiazepinas, tizanidina, gabapentina, toxina botulínica y dantrolene (259).

IV.2.4.1. Evolución de la espasticidad.

Se observó una reducción de la espasticidad entre la visita basal y la visita de los 3 meses de seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de las 4 escalas de espasticidad aplicadas (**Figuras 39 y 42. Anexo 9**).

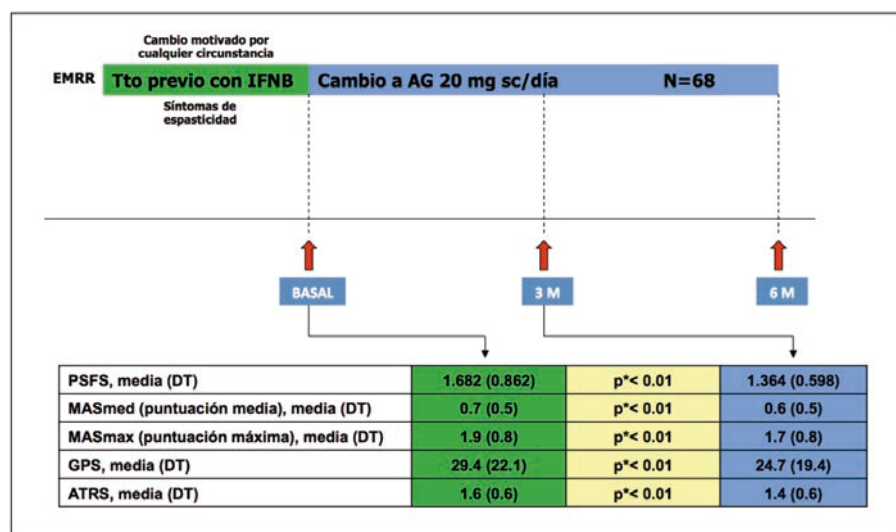


Figura 39. Evolución de la espasticidad entre la visita basal y los tres meses. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. TTO: tratamiento. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámero. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. MASmed: escala modificada de Ashworth (puntuación media). MASmax: escala modificada de Ashworth (puntuación máxima). GPS: Escala global del dolor. ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

También se produjo una reducción de la espasticidad entre la visita basal y la visita de los 6 meses de seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de las 4 escalas de espasticidad aplicadas (**Figuras 40 y 42. Anexo 9**).

Asimismo, entre la visita del mes 3 y del mes 6 de seguimiento, se produjo una reducción de la espasticidad con diferencias estadísticamente significativas en

la puntuación de la escala modificada de Ashworth (cuando se consideraba tanto la puntuación media como la puntuación máxima) y la escala global del dolor. También se observó una reducción de la puntuación en escala de frecuencia de espasmos de Penn y la escala del tono del aductor, pero la diferencia no fue significativa (**Figuras 41 y 42. Anexo 9**).

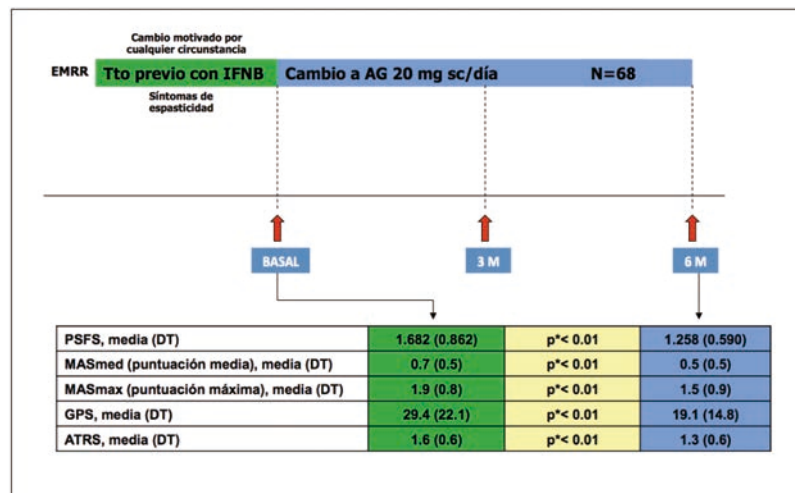


Figura 40. Evolución de la espasticidad entre la visita basal y los seis meses. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. TTO: tratamiento. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámico. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. MASmed: escala modificada de Ashworth (puntuación media). MASmax: escala modificada de Ashworth (puntuación máxima). GPS: Escala global del dolor. ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

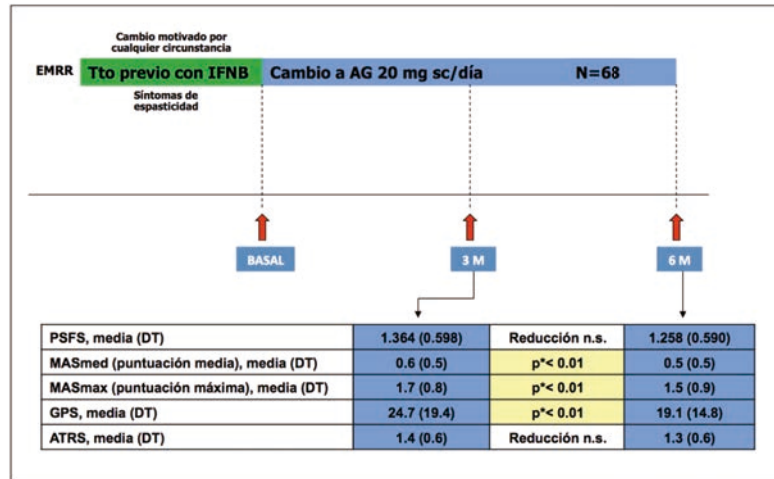


Figura 41. Evolución de la espasticidad entre el mes 3 y el mes 6. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. TTO: tratamiento. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámico. M: mes. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. MASmed: escala modificada de Ashworth (puntuación media). MASmax: escala modificada de Ashworth (puntuación máxima). GPS: Escala global del dolor. ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

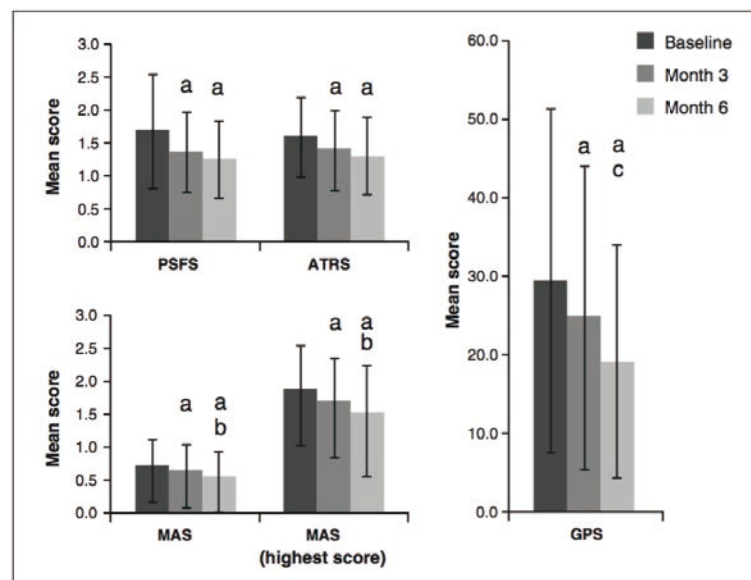


Figura 42. Puntuaciones medias en las escalas de espasticidad durante el estudio (259): ap<0.01 frente a visita basal; bp<0.05 frente a mes 3; cp<0.01 frente a mes 3. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. ATRS: escala del tono del aductor. MAS: escala modificada de Ashworth. GPS: Escala global del dolor.

En el análisis realizado para valorar la influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad, se incluyeron 43 pacientes (63.2%) en el grupo sin tratamiento antiespástico en la visita basal y los 25 restantes (36.8%) en el grupo con tratamiento antiespástico. Esta proporción no varió durante los 6 meses de seguimiento. El grupo con tratamiento antiespástico basal presentaba una puntuación media mayor, estadísticamente significativa frente al grupo sin tratamiento, en la escala modificada de Ashworth (puntuación media) y escala global del dolor. La diferencia en estas escalas se mantuvo durante todo el seguimiento (mes 3 y mes 6).

Se comprobó que durante el seguimiento las diferencias alcanzaron significación entre ambos grupos en escalas distintas a las que basalmente establecían esa diferencia: en el grupo con tratamiento antiespástico la puntuación media fue significativamente mayor en la escala modificada de Ashworth (puntuación máxima) en el mes 3 y en el mes 6, y también significativamente mayor en la escala de frecuencia de espasmos de Penn y escala del tono del aductor en el mes 6 (**Figuras 43 y 44**).

	BASAL		3 M		6 M				
MASmed, media (DT)	0.6 (0.5)	p<0.01	0.9 (0.5)	0.4 (0.4)	p<0.01	0.8 (0.5)	0.4 (0.3)	p<0.01	0.8 (0.6)
GPS, media (DT)	26.3(23.5)	p<0.05	34.7(18.6)	20.4 (19.3)	p<0.05	32.1 (17.5)	15 (12.8)	p<0.01	26.1 (15.6)
MASmax, media (DT)		n.s.		1.5 (0.8)	p<0.05	2.0 (0.8)	1.2 (0.8)	p<0.01	2.0 (0.8)
PSFS, media (DT)		n.s.			n.s.		1.1 (0.4)	p<0.01	1.5 (0.8)
ATRS, media (DT)		n.s.			n.s.		1.2 (0.5)	p<0.01	1.7 (0.7)

Figura 43. Influencia de AG sobre la espasticidad en grupos sin y con tratamiento antiespástico. TTO: tratamiento. IFNB: interferón beta. AG: acetato de glatirámico. M: mes. MASmed: escala modificada de Ashworth (puntuación media). GPS: Escala global del dolor. MASmax: escala modificada de Ashworth (puntuación máxima). PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. ATRS: escala del tono del aductor. (Fuente: autor).

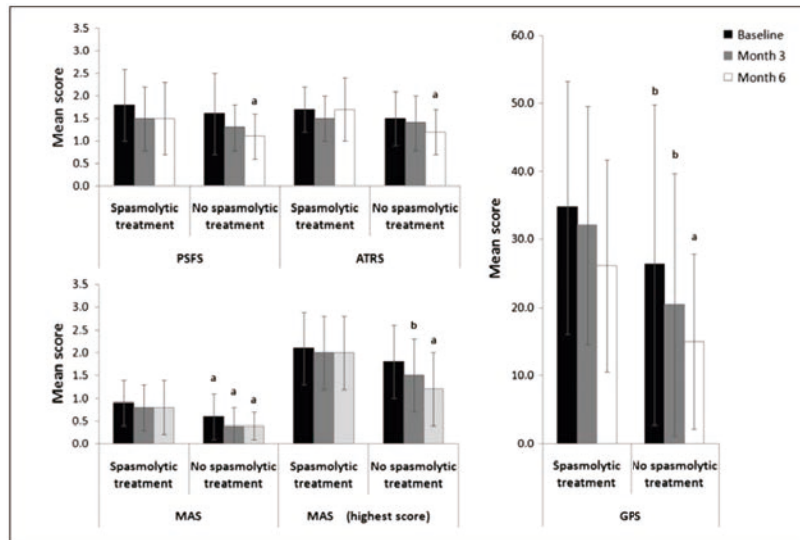


Figura 44. Puntuaciones medias en las escalas de espasticidad durante el estudio comparando los grupos sin y con tratamiento antiespástico (259): a $p < 0.01$ frente a tratamiento antiespástico; b $p < 0.05$ frente a tratamiento antiespástico. PSFS: escala de frecuencia de espasmos de Penn. ATRS: escala del tono del aductor. MAS: escala modificada de Ashworth. GPS: Escala global del dolor.

IV.2.4.2. Evolución de la discapacidad.

La puntuación basal en la escala EDSS (media [DT]: 3.2 [1.4]) se redujo durante el seguimiento, alcanzando significación estadística ($p < 0.05$) en el mes 3 (media [DT]: 3 [1.3]). Aunque la puntuación media en la escala EDSS a los 6 meses de seguimiento (media [DT]: 3 [1.4]) fue menor que la basal, la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0.385$) (**Figura 45. Anexo 9**). Sin embargo, se observó una reducción absoluta en la escala EDSS ≥ 1 punto en 10 pacientes (14.7%) entre la visita basal y el mes 3 de seguimiento, y en 23 pacientes (33.8%) entre la visita basal y el mes 6 (**Anexo 9**).

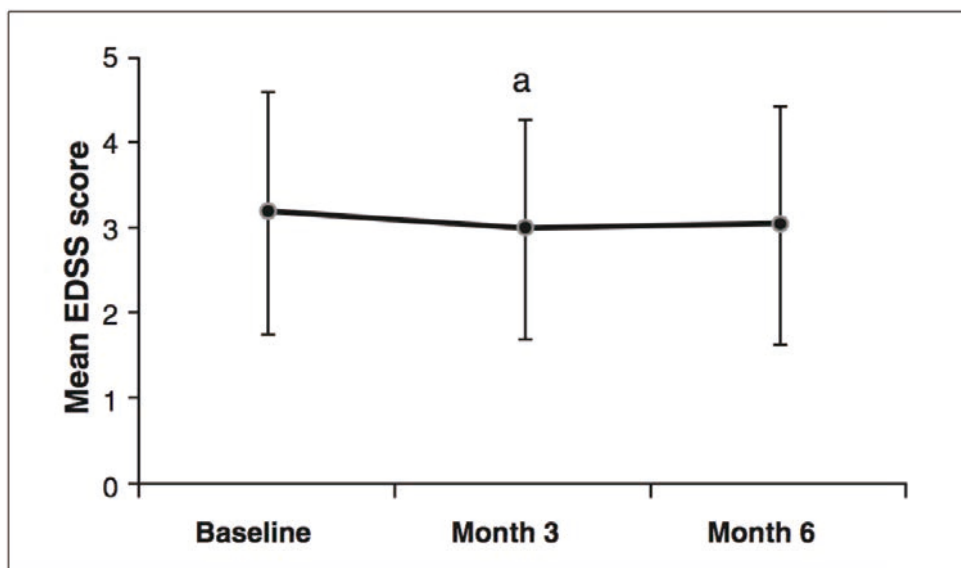


Figura 45. Puntuaciones medias en la escala EDSS durante el estudio. a: $p < 0.05$ frente a visita basal (259). EDSS: escala ampliada de discapacidad.

IV.2.4.3. Brote durante el estudio.

Un total de siete pacientes (10.3%) sufrieron un brote durante el estudio: tres pacientes entre la visita basal y el mes 3 (4.4%) y cuatro pacientes entre las visitas de los meses 3 y 6 (5.9%). El sistema funcional más frecuentemente afectado durante los brotes fue el piramidal, seguido del sensitivo, visual, cerebeloso y vesical. Durante los brotes se produjo un incremento en la puntuación media (DT) de la escala EDSS de los pacientes afectados hasta 4.4 (1.2). Ningún paciente con brote precisó hospitalización y en 4 pacientes la recuperación fue completa (57.1%).

IV.2.4.4. Calidad de vida y días de trabajo pedidos por espasticidad.

El 82.4% de los pacientes cumplimentó correctamente la escala de calidad de vida MSQoL-54 en las dos visitas previstas (visita basal y visita mes 6), por lo que, de los 68 pacientes incluidos, la calidad de vida fue evaluada en 56. El análisis de la calidad de vida en los pacientes mostró una mejoría estadísticamente significativa en la mayoría de las dimensiones de la escala MSQoL-54 entre la visita basal y el final del seguimiento en el mes 6. De las 16 dimensiones que contiene la escala, la magnitud de la diferencia (tamaño del efecto, d) puede considerarse entre

moderada y elevada en: limitaciones de rol por problemas físicos, energía, percepción de la salud, función social, función cognitiva, cambios en la salud y el componente físico de la calidad de vida ($d=0.52$), que muestra una mayor diferencia que el componente mental ($d= 0.39$) (**Tabla 8**).

Scales/items/summary scores	Baseline (N = 56)	Month 6 (N = 56)	p value	d value
Physical health, mean (SD)	45.7 (24.5)	54.5 (26.3)	<0.01	0.33
Role limitations due to physical problems, mean (SD)	48.1 (31.0)	62.2 (28.5)	<0.01	0.49
Role limitations due to emotional problems, mean (SD)	68.9 (28.0)	76.9 (27.4)	<0.05	0.29
Pain, mean (SD)	64.2 (23.8)	74.1 (24.6)	<0.01	0.40
Emotional well-being, mean (SD)	62.1 (18.1)	67.8 (17.8)	<0.05	0.32
Energy, mean (SD)	41.6 (17.7)	52.1 (18.2)	<0.01	0.58
Health perceptions, mean (SD)	41.6 (17.7)	52.1 (18.2)	<0.01	0.58
Social function, mean (SD)	66.2 (22.2)	74.9 (20.2)	<0.01	0.43
Cognitive function, mean (SD)	62.5 (24.2)	72.2 (19.9)	<0.01	0.49
Health distress, mean (SD)	52.2 (21.4)	61.4 (23.8)	<0.01	0.39
Sexual function, mean (SD)	78.4 (24.4)	78.7 (25.6)	0.934	0.01
Change in health, mean (SD)	38.8 (21.3)	58.5 (27.9)	<0.01	0.71
Satisfaction with sexual function, mean (SD)	56.7 (28.8)	66.5 (30.3)	<0.05	0.32
Overall quality of life, mean (SD)	51.0 (12.2)	51.9 (14.3)	0.636	0.06
Physical health composite, mean (SD)	52.6 (17.9)	62.0 (18.2)	<0.01	0.52
Mental health composite, mean (SD)	60.4 (16.5)	66.9 (16.8)	<0.01	0.39

Tabla 8. Puntuaciones medias, diferencias y tamaño del efecto en la escala de calidad de vida MSQoL-54 y sus diferentes dimensiones en la visita basal y en el mes 6 al final del seguimiento (259).

Un total de 13 pacientes (19.1%) dijeron haber perdido días de trabajo entre la visita basal y la visita del mes 3 y nueve pacientes (13.2%) entre las visitas del mes 3 y 6. La media (DT) de días de trabajo perdidos en estos dos periodos fue de 15.4 (19.7) y 26.5 (31.7) respectivamente. Los síntomas de espasticidad produjeron pérdida de días de trabajo en el primer periodo en 5 pacientes, pero no causaron pérdida de días en el segundo periodo (**Tabla 9. Anexo 9**).

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Pérdida de días laborables durante los últimos tres meses	No	47	69.1	51	75.0
	Si	13	19.1	9	13.2
	No disponible	8	11.8	8	11.8
Total		68	100	68	100

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Causa	Brote	1	7.7	1	11.1
	Síntomas de espasticidad	5	38.5	0	0.0
	Otra	7	53.8	8	88.9
Total		13	100	9	100

Tabla 9. Pérdida de días laborales por espasticidad. (Fuente: autor).

IV.3. CAPITULO 3: ANALISIS DE COSTE DEL TRATAMIENTO CON ACETATO DE GLATIRAMERO VERSUS INTERFERON BETA EN PACIENTES CON EMRR Y ESPASTICIDAD.

IV.3.1. Diseño.

Este capítulo se fundamenta en un estudio (260) realizado cronológicamente después del estudio del segundo capítulo (259), empleando los datos de población y resultados de éste.

IV.3.2. Objetivo primario.

Estudiar la repercusión económica al cambiar el tratamiento con IFNB por AG, en pacientes con EMRR y espasticidad, en la población incluida en el estudio del segundo capítulo.

IV.3.3. Metodología.

Puesto que en este capítulo 3 se utilizan los datos de población y resultados del estudio del segundo capítulo, en este apartado solo se expone la metodología utilizada en exclusiva para el estudio en el que basa este capítulo 3. La metodología no expuesta (selección de pacientes, criterios de inclusión y exclusión, procedimientos y exploraciones, periodo de seguimiento, visita y tamaño de la muestra) es coincidente para los respectivos estudios del capítulo 2 y capítulo 3.

IV.3.3.1. Variables estudiadas.

IV.3.3.1.1. Coste del tratamiento con AG y coste con IFNB.

Se ha calculado el coste del tratamiento con AG durante los 6 meses de seguimiento con éste (periodo AG) y el coste del tratamiento con IFNB durante los 6 meses previos al cambio por AG (periodo IFNB).

Para realizar ese cálculo se ha tenido en cuenta que, antes de iniciar tratamiento con AG, las dosis y vías de administración de IFNB eran diferentes.

El coste para cada tratamiento se estimó conforme a la dosis administrada y precio establecido por el Ministerio de Sanidad en 2014, que se extrajo del listado del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (261). A cada precio se le aplicó el descuento del 7.5% establecido por el Real Decreto 8/2010 (262). En esta estimación no se consideraron las dosis no administradas (**Tabla 10**).

IV.3.3.1.2. Coste del tratamiento sintomático de la espasticidad con antiespásticos.

Se estimó en ambos periodos de acuerdo con la dosis administrada y precio establecido por el Ministerio de Sanidad en 2014, que se extrajo de la misma fuente que la variable anterior. A los fármacos genéricos no se les aplicó el descuento del 7.5% (262) (**Tabla 10**).

IV.3.3.1.3. Coste del tratamiento y manejo de los brotes.

Se estimó en ambos periodos de acuerdo con los datos publicados (263) (**Tabla 10**).

Treatment	Units/Dosage forms	Cost/Unit (2014 ex-factory price)	Cost/Unit -7.5% ^a (2014 ex-factory price)
Disease modifying treatment			
Glatiramer acetate	20 mg/ml, 28 prefilled syringes, 1 ml	781.25€	722.55€
IFN-β 1a sc	44 µcg/0.5 ml, 4 cartridges, 1.5 ml	1,167.21€	1,079.76€
IFN-β 1a im	30 µcg, 4 prefilled syringes, 0.5 ml	835.82€	773.13€
IFN-β 1b sc	250 µcg/ml, 15 powder and solvent for injection, 1.2 ml	865.00€	800.13€
Spasticity treatment			
Baclofen	10 mg, 1 vial, 5 ml	19.83€	NA†
Clonazepam	60 tablets, 2 mg	2.00€	
Diazepam	100 tablets, 5/10 mg	1.30€	
Lorazepam	20 tablets, 5 mg	2.00€	
Tetrazepam	30 tablets, 50 mg	2.83€	
Tizanidine	30 tablets, 2 mg	2.53€	
Gabapentin	90 capsules, 300 mg	5.93€	
Botulinum toxin	1 vial, 100 IU	159.12€	147.18€
Relapses cost/patient (direct and indirect costs included)	One episode	2,609.00€	NA

Tabla 10. Costes aplicados al tratamiento con IFNB y AG, tratamiento antiespástico y tratamiento del brote (260). im: intramuscular, NA: no aplicable, sc: subcutánea. A Descuento del 7,5% establecido por el Real Decreto 8/2010 (262).

IV.3.3.2. Análisis realizado.

El periodo de tiempo analizado (6 meses) corresponde con el periodo recomendado por el Sistema Nacional de Salud Español para los estudios fármaco-económicos (264).

IV.3.3.2.1. Análisis de coste.

En el análisis, los propios pacientes actuaron como grupo control ya que el coste acumulado en los 6 meses antes de iniciar AG (periodo IFNB) fue comparado con el coste en los siguientes 6 meses en tratamiento con AG (periodo AG).

El análisis comparativo entre IFNB y AG se efectuó utilizando un modelo informático de coste (**Anexo 7**) realizado en Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) que integraba todas las variables, teniendo en consideración:

- La repercusión de la mejoría en las escalas de espasticidad y EDSS al cambiar el tratamiento.
- Las tres variables de coste estudiadas (costes del tratamiento MCE, del tratamiento sintomático de la espasticidad y del brote).
- Los recursos sanitarios utilizados durante los periodos IFNB y AG. Para ello se aplicó un precio estándar a cada recurso utilizado.

Los datos de recursos utilizados y tratamiento con IFNB, tratamientos para la espasticidad y brotes durante el periodo IFNB, recursos utilizados y tratamiento con AG, para la espasticidad y brotes durante el periodo AG y la puntuación de las escalas se extrajeron de la base de datos del estudio del segundo capítulo.

IV.3.3.2.2. Análisis de sensibilidad.

Para verificar la fortaleza del modelo se realizaron dos análisis univariantes: Uno para calcular la repercusión económica sin considerar los tratamientos sintomáticos antiespásticos concomitantes para la espasticidad (y por tanto el coste derivado de los efectos adversos de éstos) y otro para calcular la repercusión económica si el descuento anual aplicado fuera del 3% y del 5%.

IV.3.4. Resultados.

En este estudio se realizó un análisis de coste, con la metodología descrita, en los 68 pacientes incluidos en el estudio del segundo capítulo. Se estimó que el tratamiento MCE para la EMRR, junto con el tratamiento sintomático de la espasticidad y el tratamiento de los brotes durante 6 meses supuso un coste por paciente de 7.078,02 euros cuando se utiliza IFNB y de 4.671,31 cuando se emplea AG (**Tabla 11**). Cambiar el tratamiento MCE con IFNB por AG en pacientes con EMRR y espasticidad supondría un ahorro de coste 2.406,72 euros anual por paciente a favor de AG, debido al ahorro generado en tratamiento MCE, tratamiento del brote y tratamiento sintomático de la espasticidad de 1.890,02 euros, 430,48 euros y 86,21 euros respectivamente (**Tabla 11**).

Costs/patient	Interferon- β	Glatiramer acetate	Cost difference (interferon- β versus glatiramer acetate)
Disease modifying treatment	6.225.96€	4.335.94€	1.890.02€
Spasticity treatment	147.63€	61.42€	86.21€
Relapse management	704.43€	273.95€	430.48€
Total cost/patient	7.078.02€	4.671.31€	2.406.71€

The cost analyses are expressed in 2014 euros (€)

Tabla 11. Resultado del análisis de coste de IFNB y AG en pacientes con EMRR y espasticidad (260).

La ratio de coste con IFNB resultaría 1,5 veces el del tratamiento con AG, lo que supone que, aplicando el modelo de coste utilizado en el estudio, con un presupuesto fijo de 5 millones de euros podrían tratarse con AG a 1.070 pacientes con EMRR y espasticidad y con IFNB a 706 pacientes en la misma situación clínica (**Figura 46**). Utilizando este modelo, el cálculo también se puede realizar desde la perspectiva del número de pacientes tratados, por ejemplo, el coste de tratar 1.000 pacientes con EMRR y espasticidad con AG ascendería a 4.671.302 euros, y con IFNB el coste sería de 7.078.024,04 euros (**Figura 47**).

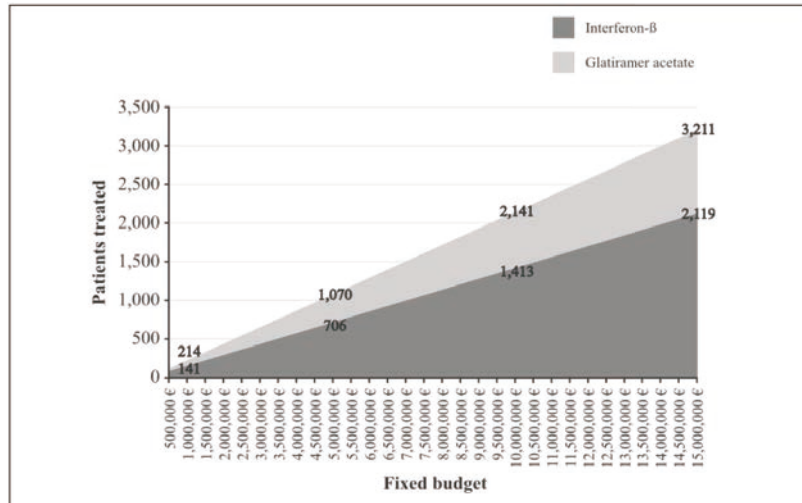


Figura 46. Cantidad de pacientes con EMRR y espasticidad que pueden ser tratados con AG ó IFNB disponiendo de un presupuesto fijo (260).

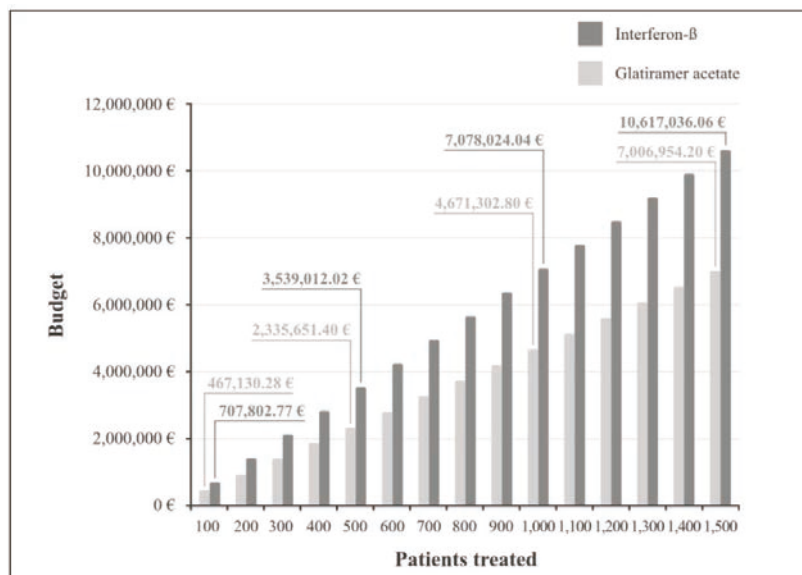


Figura 47. Presupuesto en función del número de pacientes con EMRR y espasticidad tratados con AG ó IFNB (260).

IV.3.4.1. Análisis de sensibilidad.

Según el análisis de sensibilidad realizado, la ausencia de influencia del tratamiento sintomático de la espasticidad en el análisis de coste, durante 6 meses, supondría un impacto económico de 6.225,96 euros y 4.335,94 euros durante el tratamiento con IFNB y AG respectivamente (**Tabla 12**). El resto de análisis de sensibilidad en función de posibles descuentos aplicados queda reflejado en la tabla 12.

Cost/patient	Interferon- β	Glatiramer acetate	Cost difference (interferon- β versus glatiramer acetate)
Base case	7,078.02€	4,671.31€	2,406.71€
When considering no concomitant/spasticity treatment	6,225.96€	4,335.94€	1,890.02€
When applying an annual discount rate of 3 %	6,871.86€	4,535.25€	2,336.61€
When applying an annual discount rate of 5 %	6,740.97€	4,448.87€	2,292.10€

The cost analyses are expressed in 2014 euros (€)

Tabla 12. Resultado del análisis de sensibilidad (260).

V. DISCUSIÓN.

V. DISCUSIÓN.

La espasticidad es uno de los síntomas más frecuentes en EM, aunque su prevalencia varía en función de los estudios. En el estudio de Rizzo et al. (149) del año 2004, en el que se analizaron 20.969 pacientes procedentes del registro NARCOMS (acrónimo del inglés “North American Research Committee on Multiple Sclerosis”), sólo el 16% estaba exento de espasticidad. En el 84% restante la espasticidad era mínima en el 21%, ocasional en el 19%, moderada en el 17%, severa en el 13% y total en el 4% (porcentajes sobre toda la cohorte) (**Figura 48**).

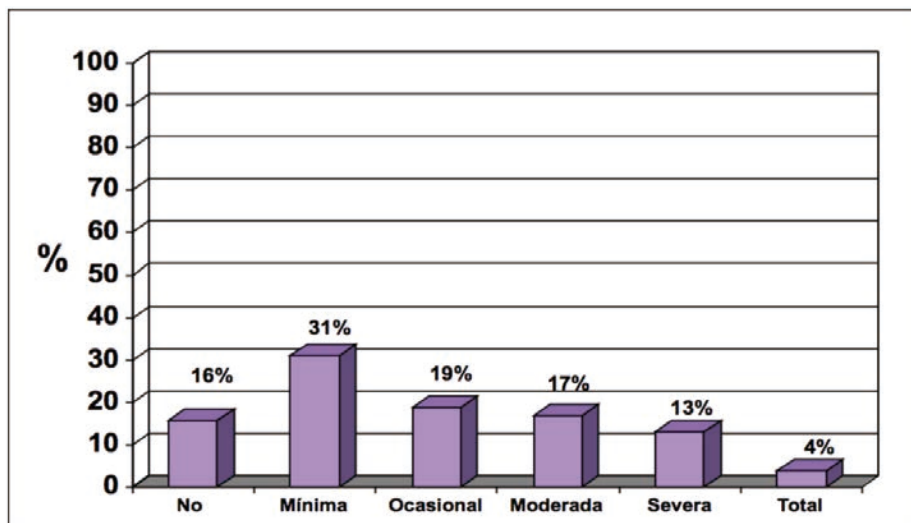


Figura 48. Gravedad de la espasticidad en la cohorte del registro NARCOMS (149) (Fuente: autor).

Resulta muy interesante comprobar que cualquier grado de espasticidad analizado era más frecuentes en fenotipos RR cuyo grado de discapacidad estaba empeorando (**Tabla 13**).

	None	Minimal-mild	Moderate	Severe-total
MS subtypes %				
Relapsing-stable	53.7	35.7	21.3	15.9
Relapsing-worsening	34.6	55.1	72.2	74.5
Primary progressive	11.7	9.2	6.5	9.6

Tabla 13. Grado de espasticidad en función del fenotipo de EM (Fuente: modificado de 149).

Esta prevalencia del 84% de Rizzo et al. contrasta con el 65% encontrado por Oreja et al. (164) en una entrevista realizada a 2.029 pacientes en el año 2013, en la que la espasticidad era mínima/leve en el 59.9%, moderada en el 17.4% y grave/total en el 22.7% (porcentajes sobre el grupo con espasticidad) (**Tabla 14**).

Parameter	Number (%) of patients (unless stated otherwise)
MS spasticity	
Yes	1333 (65.7)
No	407 (20.1)
Not known	289 (14.2)
MS spasticity severity	
Minimal/Mild	798 (59.9)
Moderate	232 (17.4)
Severe/Total	303 (22.7)

Tabla 14. Prevalencia y grado de espasticidad en EM en el estudio español de 2013 (Fuente: modificado de 164).

La prevalencia se redujo aún más en el estudio de Collongues et al. (163) realizado mediante una entrevista a profesionales sanitarios (más del 95% Neurólogos) en el

año 2013 en la que, según éstos, la espasticidad afectaba al 40% de sus pacientes con EM, siendo leve en el 40.5%, moderada en el 34.7% y grave en el 24.8%.

De manera invariable, la representación que se tiene de un síntoma como la espasticidad en EM, es la de un paciente con un elevado grado de rigidez muscular, con limitación para flexo-extensión completa de las articulaciones, incluso con un grado de movilidad muy limitada ó anquilosis. Esta representación no es errónea, pero corresponde a un grado de espasticidad grave. Hasta llegar a esta situación previamente se han debido producir diferentes estadios evolutivos con un menor grado de espasticidad, que se suelen minimizar tanto por parte del paciente como del clínico por corresponder habitualmente con bajos grados de discapacidad, y que son los que hay que detectar para tenerlos en consideración durante el seguimiento del paciente y poder establecer una actuación terapéutica precoz. Síntomas de espasticidad en estadios iniciales, en uno o varios grupos musculares, que suelen pasar desapercibidos, son el dolor muscular, la sensación de presión muscular o de llevar escayolada una extremidad, tirantez muscular, tensión muscular, dolor asociado a la fatigabilidad muscular, sensación de sufrir agujetas, rigidez muscular, espasmos, sacudidas e incluso puede manifestarse como disfunción vesical. Las consecuencias clínicas de la espasticidad son las limitaciones derivadas de los déficits clínicos que produce (dolor, limitación en la movilidad articular, contracciones musculares involuntarias, limitación en la marcha, insomnio, alteración en el estado de ánimo y alteraciones miccionales), limitaciones en actividades de la vida diaria (dificultad para adoptar determinadas posturas, para la higiene personal, para la marcha y manipulación de objetos) y limitaciones en la relación del paciente con el entorno (familia, trabajo, estudios, vida social, actividades al aire libre, ocio y movilidad en el medio). Todo ello lleva a un deterioro en la calidad de vida del paciente y también tiene un impacto negativo en la calidad de vida del cuidador principal.

Los estudios acerca de la influencia de los tratamientos MCE sobre la espasticidad en EM son más bien escasos y es el IFNB del que se dispone de más datos. Existe mucha variabilidad, en población y resultados, entre los estudios que intentan cuantificar la proporción de pacientes en los que el tratamiento con IFNB empeora la espasticidad. Esta circunstancia se ha analizado en dos estudios observacionales con fenotipos RR (253, 254) observando un aumento de la espasticidad atribuible al IFNB en el 13% y en 26.6% (en pacientes con EDSS mayor

de 4) en cada uno de ellos. En un estudio controlado con placebo en fenotipos SP (255) la espasticidad aumentó en el 37.8% de los pacientes con IFNB y un 27.4% en el grupo placebo. También hay dos estudios en fenotipos PP, uno observacional (253) y otro paralelo, doble ciego y controlado con placebo (256) en donde la espasticidad afectaba al 33% y 68% respectivamente. En cualquier caso, parece que la influencia negativa del IFNB sobre la espasticidad es más probable cuando el grado de discapacidad es mayor o el fenotipo es progresivo.

Independientemente de lo anteriormente expuesto, parece evidente que dada la elevada prevalencia de la espasticidad en EM y la generalizada utilización de IFNB como tratamiento MCE, la coincidencia de estas dos circunstancias se debe dar en un elevado número de pacientes, aunque no existen datos de prevalencia en este sentido. El objetivo de esta tesis no es estudiar si AG es una alternativa de tratamiento en pacientes con EM y aumento de espasticidad secundario a IFNB, sino estudiar la influencia de AG sobre la espasticidad en pacientes con EMRR y espasticidad en tratamiento previo con IFNB. No obstante, el planteamiento de si AG es una alternativa a IFNB queda incluido implícitamente en el objetivo de la tesis.

No se dispone de estudios que analicen la influencia de AG sobre la espasticidad en pacientes con EM.

Los trabajos presentados sobre esta hipótesis en esta tesis han permitido obtener información original desconocida hasta el momento que se realizaron.

Los resultados expuestos en los capítulos 1 y 2 muestran que, en pacientes con EMRR y espasticidad previamente tratados con IFNB, se produce una mejoría de la espasticidad durante el tratamiento con AG (258, 259). El cambio de tratamiento a AG hace que se produzca una reducción significativa en la puntuación de todas las escalas utilizadas para cuantificar la espasticidad. Los resultados también muestran que esta mejoría en la espasticidad se produce de forma precoz, ya que se aprecian cambios significativos en todas las escalas de espasticidad a los tres meses de iniciar tratamiento con AG (259) y que estos efectos se prolongan en el tiempo al menos hasta los 6 (259), 12 y 18 meses (258).

En el primer estudio (258) no existen diferencias basales significativas en la puntuación media EDSS entre la cohorte 1, en tratamiento previo con IFNB y la cohorte 2, sin tratamiento previo (3.1 vs 2.7), pero las diferencias son muy significativas en el tiempo de evolución de la EM y grado de espasticidad, ambos

mayores en la cohorte 1 (**Tabla 4. Figura 32**). Tanto el tiempo de evolución de la EM como el tratamiento con IFNB son factores que podrían influir en que la cohorte 1 presentara un mayor grado de espasticidad. En esta cohorte el grado de espasticidad se redujo de forma significativa en todas las escalas aplicadas a lo largo del seguimiento hasta los 18 meses. En cambio, los valores obtenidos en las mediciones neurofisiológicas no se modificaron durante el seguimiento, expresión de una evidente discordancia entre ambas cuantificaciones.

Si se analizan las características basales de la cohorte 1 del estudio 1 (258) y los pacientes del estudio 2 (259), ambos grupos compuestos por pacientes en tratamiento con IFNB antes de iniciar AG, llama la atención que, aunque no son grupos comparables, el perfil basal de los pacientes estudiado es muy similar en cuanto a grado de discapacidad en EDSS (3.15 vs 3.2) y tiempo de evolución de la enfermedad (7.39 vs 7.6) pese a que los trabajos se realizaron en momentos diferentes. Esta consistencia en las características basales proporciona fortaleza a las conclusiones finales y permite que estas sean aplicables a un perfil de paciente concreto y homogéneo, con un grado de discapacidad bajo (alrededor de 3 puntos) y un tiempo de evolución de la enfermedad de unos 7 años.

En ambos estudios llama la atención que pacientes con una EDSS en torno a 3 puedan presentar espasticidad, pero la realidad es que la exploración la evidenciaba y además ésta se redujo a lo largo del seguimiento en ambos trabajos. Efectivamente, el grado de espasticidad que presentaban basalmente era bajo, aunque sintomático, tal y como queda reflejado en la puntuación media de las escalas (espasmos de Penn 2, Ashworth derecho 1.85, Ashworth izquierdo 1.6, escala global de dolor 47.69 y tono del aductor 1.15 [258] y espasmos de Penn 1.7, MASmed 0.7, MASmax 1.9, escala global del dolor 29.4 y tono del aductor 1.6 [259]). Tal y como previamente se indicaba, es en estos momentos iniciales de la evolución de la espasticidad cuando la intervención en el manejo puede ser de gran trascendencia en la prevención de futuras complicaciones.

En los pacientes analizados en el estudio 2 el grado de espasticidad se redujo de forma significativa en todas las escalas aplicadas a lo largo del seguimiento hasta los 6 meses (**Figuras 39, 40, 41 y 42**).

Considerando que la espasticidad es uno de los factores que más impacto tiene en el grado de discapacidad general de los pacientes con EM, una intervención terapéutica como es el inicio de tratamiento con AG cuando concurren las tres

circunstancias (EMRR, espasticidad y tratamiento con IFNB) podría reducir el grado de discapacidad en estos pacientes (161). Se ha podido comprobar cómo en el segundo estudio (259) se produjo una discreta reducción del grado de discapacidad en la escala EDSS respecto al estado basal tras iniciar tratamiento con AG, que alcanzó significación estadística a los tres meses. Sin embargo, seis meses después de iniciar AG, aunque la puntuación en la escala EDSS era la misma que a los tres meses, la mejoría dejó de tener significación estadística respecto al momento basal. Esto podría ser atribuible a un aumento en la variabilidad de la puntuación en la escala EDSS en la población estudiada. Algunos autores sugieren que un mayor grado de espasticidad podría contribuir a la aparición de déficits posturales más que a un aumento de puntuación en la escala EDSS. En un estudio con pacientes con EMRR con una puntuación en la escala EDSS entre 0-4.5 y en la escala de Ashworth entre 1-3, presentar un mayor grado de discapacidad en la escala EDSS no se relacionó con un mayor grado de balanceo antero-posterior en un ejercicio de control postural, en cambio sí que se encontró relación entre mayor balanceo e inestabilidad con un mayor grado de espasticidad (265).

En la cohorte 2 del estudio 1 se incluyeron pacientes con EMRR y espasticidad pero que previamente no habían estado expuestos a ningún tratamiento MCE. Basalmente presentaban un menor tiempo de evolución de la EM y un menor grado de espasticidad media que la cohorte 1. En este grupo de pacientes no hubo cambios significativos en el grado de espasticidad (cuantificado mediante las diferentes escalas) entre el momento de inicio de tratamiento con AG y el seguimiento hasta los 12 meses. Desde el punto de vista clínico no se cuantificó un menor grado de espasticidad con AG, pero los parámetros tampoco indicaron un empeoramiento de ésta, es decir, el tratamiento con AG no influyó en la evolución de la espasticidad (**Figura 35**). En cambio, los parámetros neurofisiológicos si se vieron sometidos a variación durante el seguimiento, observándose una reducción significativa de la latencia del reflejo H izquierdo y del índice H/M derecho entre la vista basal y la visita de los 12 meses (**Figura 36**). Estos resultados son contradictorios ya que, si bien una reducción del índice H/M indicaría una mejoría de la espasticidad, la reducción en la latencia del reflejo H indicaría todo lo contrario. En cualquier caso, ninguno de los dos hallazgos se correlaciona con la evolución clínica de la espasticidad en los pacientes, en la que no hubo cambios. Esta incongruencia en los resultados de las variables

neurofisiológicas podría ser debida a que la exploración carece de la suficiente sensibilidad cuando el grado de espasticidad no es muy elevado, de hecho, Sosnoff et al. (265) utiliza la latencia del reflejo H para diferenciar entre pacientes con EM con espasticidad grave y no grave. Dado que el primer estudio fue realizado cronológicamente antes que el segundo, los contradictorios resultados de las pruebas neurofisiológicas en este perfil de pacientes y el diseño multicéntrico nacional del segundo trabajo, que impedía que un solo explorador realizara todas las exploraciones neurofisiológicas para evitar la variabilidad inter-explorador, propiciaron que estas exploraciones no se incluyeran como variables en el segundo estudio.

Aunque la fisioterapia se usa frecuentemente como tratamiento de la espasticidad, suele ser insuficiente para un adecuado control de los síntomas y resulta necesario añadir medicación antiespástica para intentar reducir el tono muscular, mejorar el grado de movilidad y facilitar la rehabilitación. En el segundo estudio se puede comprobar cómo un tercio de los pacientes recibían tratamiento antiespástico al inicio del estudio y casi la totalidad lo mantuvo durante el periodo de seguimiento. La proporción de pacientes en tratamiento antiespástico en este trabajo (36.8%) es baja en comparación con series estadounidenses donde alcanza el 68% y 78% en pacientes con espasticidad moderada y grave respectivamente (149), pero similar a nuestro medio (164) donde la proporción se sitúa entre el 42-53%. El tratamiento antiespástico más frecuentemente utilizado en la población del segundo trabajo fue el baclofeno oral y las benzodiacepinas, al igual que en la mayoría de las series (169). En el análisis realizado para valorar el efecto del tratamiento antiespástico sobre la espasticidad, se comprobó que la espasticidad se fue reduciendo durante el desarrollo del estudio en ambos grupos, y esta reducción resultó estadísticamente significativa en el grupo sin medicación antiespástica frente al grupo con esta medicación. Por otra parte, esta mejoría de la espasticidad en pacientes con bajo grado de espasticidad que no necesitaban tratamiento antiespástico, podría sugerir un efecto del AG sobre la espasticidad en fases precoces (**Figuras 43 y 44**), aunque la demostración de esta hipótesis requeriría de la realización de otro tipo de estudio. En cualquier caso, los resultados indican que en pacientes con EMRR y espasticidad que han cambiado el tratamiento con IFNB por AG, la influencia del tratamiento antiespástico sobre la espasticidad es escasa

o nula y que el grado de espasticidad se reduce independientemente del grado de espasticidad basal y de la medicación antiespástica administrada.

La espasticidad es uno de los síntomas de la EM con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes (169). De hecho, se ha comprobado que la puntuación obtenida en la escala de calidad de vida SF-12 (abreviatura de "Medical Outcomes Short Form-12" en idioma inglés) es menor entre los pacientes con EM que presentan espasticidad que entre los que no la presentan (202) y que probablemente la reducción de la espasticidad mejoraría la calidad de vida de estos pacientes. En el segundo estudio se confirma una mejoría en la mayoría de las dimensiones de la escala de calidad de vida MSQoL-54, probablemente en relación con la mejoría de la espasticidad, ya que la mayor diferencia entre el inicio y el fin del estudio se alcanza en las dimensiones relacionadas con la salud física. Aunque resulta complicado establecer la influencia de la mejoría en la espasticidad en la mejoría de la calidad de vida, se piensa que la espasticidad podría repercutir especialmente en las dimensiones físicas de la calidad de vida. Esta hipótesis se basa en los resultados obtenidos en un estudio transversal realizado en los pacientes del registro NARCOMS donde la dimensión física de la escala de vida SF-36 (acrónimo de "Short Form-36" en idioma inglés) se redujo de forma significativa en relación con el aumento de espasticidad, alcanzando la mínima puntuación (media 28.7) en los pacientes con máxima espasticidad. En cambio, en el mismo estudio, la influencia de la espasticidad sobre las dimensiones relacionadas con la salud mental, aunque se produce, parece menor (media 45.8) (149).

El estado físico y mental de los pacientes también puede influir en la capacidad para desempeñar una actividad laboral de forma satisfactoria. En dos estudios se ha comprobado una reducción del absentismo laboral debido a EM en relación con el tratamiento con AG (266, 267). Esta reducción del absentismo podría haberse producido por un efecto inespecífico del AG sobre la EM en general ó por una acción específica sobre determinados síntomas como la espasticidad (266). Los resultados del segundo estudio de esta tesis confirman los resultados de estudios previos en cuanto a absentismo laboral y sugieren que la reducción en el grado de espasticidad podría haber contribuido a la reducción de la pérdida de días de trabajo, dado que durante los primeros 3 meses de seguimiento cinco pacientes

confirmaron absentismo laboral por espasticidad, mientras que en los segundos tres meses ninguno lo hizo.

Varios estudios afirman que los costes del manejo de la EM son principalmente debidos a la utilización de los recursos del sistema sanitario y al coste de los fármacos MCE (143, 268-270). Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en España (170) en pacientes con EM y espasticidad grave indicaba que estos factores contribuyen en menor grado de lo esperado. En este sentido, un estudio realizado en Suecia en pacientes con EM y espasticidad puso de manifiesto la elevada carga económica que el manejo de la espasticidad en estos pacientes supone para los sistemas de salud, servicios sociales y cuidadores. Esta carga económica se incrementaba con la evolución de la EM a lo largo del tiempo y con el aumento de espasticidad, por la necesidad de más cuidados y más continuados y por la pérdida de productividad (206). Un estudio consistente en una encuesta entre profesionales sanitarios, realizada en Reino Unido, indica el elevado impacto económico que la espasticidad tiene en los servicios de salud acorde con los diferentes grados de espasticidad. La presencia de un mayor grado de espasticidad se asocia a un incremento en el número de visitas a consultas y al especialista, número de accidentes, asistencia médica en los servicios de urgencia, número de ingresos hospitalarios, asistencia por parte de enfermería, cuidados a domicilio y adaptación del domicilio al grado de discapacidad (271). Por tanto, cualquier prevención en el grado de espasticidad evitando que esta apareciera o reduciendo su impacto, lograría no sólo la mejoría y bienestar del paciente si no también un sustancial ahorro económico (206, 271).

Aunque reflejar exactamente el impacto económico de la espasticidad en un modelo de costes resulta enormemente complejo, el resultado del tercer estudio (260) apoya que el tratamiento con AG en pacientes con EMRR y espasticidad previamente tratados con IFNB implica un ahorro económico derivado de un menor coste del tratamiento MCE, de la medicación antiespástica, del brote y del menor grado de espasticidad (sin considerar los costes indirectos como la pérdida de productividad). Por todo lo expuesto tampoco se puede ignorar, desde esta perspectiva económica, que AG no produce aumento de espasticidad en pacientes sin tratamiento MCE previo (258).

Pese a todo lo anterior, para interpretar adecuadamente los resultados hay que tener en consideración ciertas limitaciones en los estudios presentados. En el

primer y segundo estudio las mayores limitaciones se derivan de su diseño observacional y de la ausencia de un grupo control. El primer trabajo además se ve condicionado por el pequeño número de pacientes incluidos, aunque no se puede olvidar que se trata de un estudio piloto y que, aún así, alcanza la mayoría de sus objetivos con significación estadística. Aunque esta tesis proporciona información muy valiosa, los resultados obtenidos y sus conclusiones deben interpretarse en el contexto en el que los estudios han sido realizados, ya que para generalizarlos sería necesario realizar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado para confirmar los efectos de AG sobre la espasticidad a corto y a largo plazo.

VI. CONCLUSIONES.

VI. CONCLUSIONES.

1. El tratamiento con AG, en pacientes con EMRR y espasticidad que previamente han estado en tratamiento con IFNB, produce una mejoría del grado de espasticidad, que se inicia de forma precoz.
2. El tratamiento con AG, en pacientes con EMRR y espasticidad que previamente no han sido tratados con ningún fármaco MCE, no produce un aumento de la espasticidad.
3. La influencia de la medicación sintomática antiespástica sobre la espasticidad, en pacientes con EM y espasticidad que han cambiado el tratamiento con IFNB por AG, es escasa o nula.
4. El tratamiento con AG, en pacientes con EMRR y espasticidad que previamente han estado en tratamiento con IFNB, produce una mejoría de la calidad de vida.
5. El tratamiento con AG, en pacientes con EMRR y espasticidad previamente tratados con IFNB, produce un ahorro en los costes de la enfermedad y una reducción en la pérdida de días laborables.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002; 34:379-383.
2. Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J* 2008; 15:59-61.
3. Goetz CG. Chapter 15: Jean-Martin Charcot and the anatomo-clinical method of neurology. *Handb Clin Neurol* 2010; 95:203-212.
4. Goetz CG. Shaking up the Salpetriere: Jean-Martin Charcot and mercury-induced tremor. *Neurology* 2010; 74:1739-1742.
5. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 2003; 25:1291-1303.
6. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:261-268.
7. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51:137-157.
8. Thompson AJ, Baneke P. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world (2015 edition). Multiple sclerosis international federation.
9. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132-1141.
10. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-146.
11. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112:1419-1428.

12. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:341-346.
13. Confavreux C, Aimard D, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerised data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103:281-300.
14. Amato MP, Ponziani G. A prospective study of the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl): 831-838.
15. Carreón-Guarnizo E, Andréu-Reinón E, Cerdán-Sánchez M, Carrasco-Torres R, Hernández-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol* 2016; 62:396-402.
16. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona J, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga Southern Spain estimated by capture-recapture method. *Mult Scler* 2012; 18:372-376.
17. Otero-Romero S, Roura P, Solá J, Sastre-Garriga J, Nos C, Vaqué J, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler* 2013; 19:245-248.
18. Bártulos-Iglesias M, Marzo-Sola ME, Estrella-Ruiza LA, Bravo-Anguiano B. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología* 2015; 30:552-560.
19. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132:111-117.
20. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. En: Oscar Fernández, ed. *Esclerosis Múltiple*. Salerno: Momento Médico; 2011. p. 3-57.
21. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol* 2014; 5:130.
22. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015 Nov; 64:13-25.
23. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2015; 47:1107-1113.

24. Suruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vauhan R, Eraksoy M. HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55:59-65.
25. Marrosu MG, Murru MR, Costa G, Murru R, Muntoni F, Cucca F. DRB1-DQA1-DQB1 loci and multiple sclerosis predisposition in the Sardinian population. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1235-1237.
26. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214-219.
27. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3:104-110.
28. Berg-Hansen P, Moen SM, Sandvik L, Harbo HF, Bakken IJ, Stoltenberg C, et al. Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. *Mult Scler* 2015; 21:695-702.
29. Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl): 54-60.
30. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernán MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001; 286: 3083-3088.
31. Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Höllsberg P. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 270-5.
32. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 2496-2500.
33. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007; 64:72-75.
34. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, Cruz-Sadaba M, Lonardi S, Sefia E, et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 2012; 78:15-23.

35. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 2015; 132:46-55.
36. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 6-14.
37. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59: 881-886.
38. Bjornevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler* 2014; 20: 1042-1049.
39. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:427-432.
40. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:156-166.
41. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
42. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014; 20:147-155.
43. Arruti M, Castillo-Triviño T, Egüés N, Olascoaga J. Smoking and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2015; 60:169-178.
44. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Brieva L, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Review of the novelties from the 2014ECTRIMS-ACTRIMS Joint Congress, presented at the 7th Post-ECTRIMS meeting (I). *Rev Neurol* 2015; 61:215-224.
45. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:26-31.

46. McDonald J, Graves J, Waldman A, Lotze T, Schreiner T, Belman A et al. A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6:87-92.
47. Sotgiu S, Angius A, Embry A, Rosati G, Musumeci S. Hygiene hypothesis: innate immunity, malaria and multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2008; 70:819-825.
48. Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjølgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard GO, et al. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol* 2014; 14:196.
49. Versini M, Jeandel PY, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med* 2015; 13:81.
50. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938-952.
51. Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:775-787.
52. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain J Neurol* 1997; 120:393-399.
53. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278-285.
54. Lassmann H. Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:695-697.
55. Nave KA. Myelination and the trophic support of long axons. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:275-283.
56. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: A novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2003; 23:4967-4974.
57. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 2002; 25:313-319.
58. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:168-171.

59. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001; 49:470-476.
60. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res* 2003; 5:157-164.
61. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123:1174-1183.
62. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252:10-15.
63. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001; 57:1248-1252.
64. Smith CM, Cooksey E, Duncan ID. Myelin loss does not lead to axonal degeneration in a long-lived model of chronic demyelination. *J Neurosci* 2013; 33:2718-2727.
65. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: New insights and potential clinical applications. *Neurologist* 2007; 13:45-56.
66. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68:634-642.
67. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7:115-121.
68. Lassmann H, Smith K, Werkerle H, Compston A. The pathogenesis of multiple sclerosis: a pandect. En: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Werkele H (eds.). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill-Livingstone Elsevier 2006; p: 661-8.
69. 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; 69:292-302.
70. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Werkele H (eds.). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill-Livingstone Elsevier 2006; p: 287-346.

71. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46:907-911.
72. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.
73. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1996-2002.
74. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:647-656.
75. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17:210-218.
76. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83:278-286.
77. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:1419-1428.
78. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1528-1532.
79. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133:1914-1929.
80. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85:722-729.
81. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133:1900-1913.
82. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343:1430-1438.
83. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84:81-88.

84. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 357-364.
85. Goodin DS, Reder AT, Bermel RA, Cutter GR, Fox RJ, John GR, et al. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6:10-20.
86. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81:184-192.
87. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One*. 2015 Jul 6; 10(7): e0132033.
88. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2010; 25:248-265.
89. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53:448-457.
90. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-164.
91. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70:1079-1083.
92. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002; 59:555-559.
93. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005; 115:187-194.
94. 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; 50:121-127.

95. 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; 58:840-846.
96. 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; 13:227-231.
97. Prieto González JM. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)* 2014; 143(Supl 3):39-43.
98. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005; 81:302-308.
99. Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis - the evidence urges shared decision-making. *Acta Neurol Scand* 2004; 110:1-5.
100. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878-886.
101. Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, S, Saura-Luján I, Carretón-Ballester A, Escribano-Soriano JB, et al. Plasmapheresis: its use in multiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system. An observation study. *Rev Neurol* 2003; 37:917-926.
102. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, Genovés Aleixandre A, Cacho Pérez M, Martín-Fernández JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther* 2013; 35:474-485.
103. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurologia* 2016; May 5. PMID: 27157522.
104. The 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. *Neurology* 1993; 43:655-661.

105. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-294.
106. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276.
107. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498-1504.
108. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025.
109. 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; 354:899-910.
110. Kappos L, Radue EW, 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; 362:387-401.
111. 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; 365:1293-1303.
112. 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; 367:1098-1107.
113. 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; 380:1829-1839.

114. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13:657-665.
115. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Engl J Med* 2015; 373:1418-1428.
116. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72:405-413.
117. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Kappos L, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2:373-387.
118. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:468-475.
119. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:903-914.
120. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8:889-897.
121. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72:1976-1983.
122. Havla J, Kümpfel T, Hohlfeld R. Immunotherapies for multiple sclerosis: review and update. *Internist (Berl)* 2015; 56:432-445.
123. Giovannoni G, Rhoades RW. Individualizing treatment goals and interventions for people with MS. *Curr Opin Neurol* 2012; 25 Suppl: S20-27.

124. U.S. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health & Human Services. 2016 [consultado Jun 2016]. Disponible en: www.fda.gov
125. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56:1496-1504.
126. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:420-426.
127. Prieto JM, Lema M. Interferón beta en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36:980-990.
128. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
129. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67:1242-1249
130. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:33-41.
131. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362:1184-1191.
132. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12:817-827.
133. Johnson KP. Glatiramer acetate and the glatiramoid class of immunomodulator drugs in multiple sclerosis: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:643-660.

134. Comi G, Martinielli V, Redegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1503-1511.
135. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. The European Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49:290-297.
136. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57:731-733.
137. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705-713.
138. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E. Oral treatments in multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)* 2014; 143 Suppl 3:23-29.
139. Sánchez-Seco VG, Casanova Peño I, Arroyo González R. Monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)* 2014; 143 Suppl 3:30-34.
140. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18:143-152.
141. 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; 76:802-812.
142. Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 Suppl 1:63-67.
143. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:918-926.

144. Ivanova JI, Birnbaum HG, Samuels S, Davis M, Phillips A, Mand Meletiche D. The cost of disability and medically related absenteeism among employees with multiple sclerosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2009; 27:681-691.
145. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7 Suppl 2:S65-74.
146. Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JM, Gamero-García MA, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39:1-6.
147. Izquierdo Ayuso G. Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Med Clin (Barc)* 2014; 143 (Supl 3):7-12.
148. Lance JW. Symposium synopsis. In Feldman RG, Young RR, Koella WP. eds. *Spasticity: disordered motor control*. Chicago, Year Book, 1980, 485-494.
149. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10:589-595.
150. Stevenson VL. Rehabilitation in practice: spasticity management. *Clin Rehabil* 2010; 24: 293-304.
151. The Motor System. En: Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF, eds. *Mayo Clinic Medical Neuroscience. Organized by Neurologic Systems and Levels*. 5th ed. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press 2008; p. 265-330.
152. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, De Miguel-León I, Martínez-Garre MC, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol* 2007; 45: 365-375.
153. Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol* 2012; 12:289-298.
154. Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In Barnes MP, Jonson GR, eds. *Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 12-78.*
155. Mayer H, Esquenazi A, Childers M. Common patterns of clinical motor dysfunction. En: Mayer MH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002; p. 16-26.

156. Mayer N. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneurone lesion. In Mayer MH, Simpson DM, eds. *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*. New York: We Move; 2002. p. 1-10.
157. Sköld C, Levi R, Seiger AKE. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1548-1557.
158. Sewmon DA. Spinal shock and brain death: somatic pathophysiological equivalence and implications for the integrative unity rationale. *Spinal Cord* 1999; 37: 313-324.
159. Verplancke D, Salisbury CF, Snape S, Jones PW, Ward AB. A comparative randomised controlled trial of the management of early lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil* 2005; 19: 117-125.
160. Renshaw T, Green N, Griffin P, Root L. Cerebral palsy: orthopaedic management. *Instr Course Lect* 1996; 45: 475-90.
161. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17:66-70.
162. Berger T. Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe. *Expert Rev Neurother* 2013; 13:3-7.
163. Collongues N, Vermersch P. Multiple sclerosis spasticity: 'state-of-the-art' questionnaire survey of specialized healthcare professionals. *Expert Rev Neurother* 2013; 13:21-25.
164. Oreja-Guevara C, Gonzalez-Segura D, Vila C. Spasticity in multiple sclerosis: results of a patient survey. *Int J Neurosci* 2013; 123:400-408.
165. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004; 97:671-676.
166. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler* 2011; 17:1238-1249.
167. Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *Int J Neurosci* 2013; 123:850-858.

168. Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). *Eur J Health Econ* 2014; 15:953-966.
169. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii, ix-iii, 111.
170. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11:205- 213.
171. Spasticity Online Survey Results. 2008. Messmer Uccelli M, editor. MS in focus [12], 24-25. Cambridge Publishers Ltd.
172. Henze T, Flachenecker P, Zettl UK. Importance and treatment of spasticity in multiple sclerosis: results of the MOVE 1 study. *Nervenarzt* 2013; 84:214-222.
173. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:144-155.
174. Gómez-Soriano J, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Ortiz-Gutiérrez R, Taylor JS. Evaluation and quantification of spasticity: a review of the clinical, biomechanical and neurophysiological methods. *Rev. Neurol.* 2012; 55:217-226.
175. Voerman GE, Gregoric M, Hermens HJ. Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: the Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex. *Disabil. Rehabil* 2005; 27:33-68.
176. Wood DE, Burridge JH, Van Wijck FM, McFadden C, Hitchcock RA, Pandyan AD, et al. Biomechanical approaches applied to the lower and upper limb for the measurement of spasticity: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil* 2005; 27:19-32.
177. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4:139-168.
178. Rekan T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta Neurol Scand* 2010; Suppl. 122:62-66.
179. Pozzilli C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: experiences from recent studies and everyday clinical practice. *Expert Rev Neurother* 2013; 13:49- 54.

180. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192:540-542.
181. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67:206-207.
182. Ansari NN, Naghdi S, Moammeri H, Jalaie S. 2006. Ashworth Scales are unreliable for the assessment of muscle spasticity. *Physiother Theory Pract* 2006; 22:119-125.
183. Ansari NN, Naghdi S, Arab TK, Jalaie S. The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. *NeuroRehabilitation* 2008; 23:231-237.
184. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81:46-52.
185. Ansari NN, Naghdi S, Hasson S, Mousakhani A, Nouriyani A, Omidvar Z. Inter-rater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale as a clinical tool in measurements of post-stroke elbow flexor spasticity. *NeuroRehabilitation* 2009; 24:225-229.
186. Ghotbi N, Ansari NN, Naghdi S, Hasson S, Jamshidpour B, Amiri S. Inter-rater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale in assessing lower limb muscle spasticity. *Brain Inj* 2009; 23:815-819.
187. Ghotbi N, Nakhostin AN, Naghdi S, Hasson S. Measurement of lower-limb muscle spasticity: intrarater reliability of Modified Ashworth Scale. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48:83-88.
188. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. 2008. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30:974-985.
189. Penn RD, Savoy SM, Corcos D. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *New Engl J Med* 1989; 320:1517-1521.
190. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Valeras M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515.

191. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, Styles IM, Ingram W, Vickery PJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain* 2006; 129:224-234.
192. Balantrapu S, Sandroff BM, Sosnoff JJ, Motl RW. Perceived impact of spasticity is associated with spatial and temporal parameters of gait in multiple sclerosis. *ISRN Neurol* 2012; 2012:675431.
193. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti- spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001332.
194. <https://www.neurostatus.net/> [consultado en julio 2016].
195. Schieppati M. The Hoffman reflex: a means of assesing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol* 1987; 28: 345-376.
196. Pisano F, Miscio G, Del Conte C, Pianca D, Candeloro E Colombo R. Quantitative measures of spasticity in post-stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1015-1022.
197. Rochester L, Vujnovich A, Newstead D, Williams M. The influence of eccentric contractions and stretch on alpha motoneuron excitability in normal subjects and subjects with spasticity. *Electromyogr clin Neurophysiol* 2001; 41:171-177.
198. Dachy B, Dan B. Electrophysiological assesment of the effect of intrathecal baclofen in spastic children. *Clin Neurophysiol* 2001; 113:336-340.
199. Pappalardo A, Castiglione A, Restivo D, Calabrese A, Cimino V, Patti F. Pharmacologic management of spasticity in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2006; 27:S310-S315.
200. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 26:1043-1057.
201. Oreja-Guevara C. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids. *Rev. Neurol.* 2012; 55:421-430.
202. Wu N, Minden SL, Hoaglin DC, Hadden L, Frankel D. Quality of life in people with multiple sclerosis: data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *J Health Hum Serv Adm* 2007; 30:233-267.
203. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2014; 129:154-162.

204. Donze C, de Seze SJ. Spasticity and everyday life in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168(Suppl 3):S51-S56.
205. Tyry T, Salter A, Largent J, Ann Marrie R. The impact of spasticity severity on healthcare utilization among MS-patients: a large-scale six year follow up study. *J Neurol Sci* 2013; 333:e376-e377.
206. Svensson J, Borg S, Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand* 2014; 129:13-20.
207. McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:847-60.
208. Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. *Expert Rev Neurother* 2013; 13(3 Suppl 1):15-9.
209. Slof J, Gras A. Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12:439-41.
210. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex®) for spasticity in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics* 2012; 30:1157-71.
211. Hartung HP. Advances in the management of multiple sclerosis-related spasticity. *Expert Rev Neurother* 2012; 12:1.
212. Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I, et al. Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2013; 57:359-373.
213. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sorensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016 May 19. pii: 1352458516643600.
214. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8:319-329.
215. Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14(3 Suppl):513-7.

216. Hoogstraten MC, van der Ploeg RJ, vd Burg W, Vreeling A, van Marle S, Minderhoud JM. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:224-30.
217. Bass B, Weinshenker B, Rice GP, Noseworthy JH, Cameron MG, Hader W, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988; 15:15-9.
218. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:164-9.
219. Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:521-4.
220. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: A prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-712.
221. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1517-26.
222. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2004; 10:417-24.
223. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10:434-41.
224. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:707-14.

225. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18:1122-31.
226. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14:290-6.
227. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler* 2012; 18:219-28.
228. Koehler J. Who benefits most from THC:CBD spray? Learning from clinical experience. *Eur Neurol* 2014; 71 (Suppl 1):10-5.
229. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012; 184:1143-50.
230. Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: Results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993; 78:226-232.
231. Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T, et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:204-209.
232. Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiébaud I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12:101-3.
233. Pinder C, Bhakta B, Kodavali K. Intrathecal phenol: An old treatment revisited. *Disabil Rehabil* 2008; 30:381-386.
234. Amatya B, Khan F, La ML, Demetrius M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD009974.

235. Yadav V, Bever CJr, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82:1083-1092.
236. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013; 27:813-822.
237. Mori F, Ljoka C, Magni E, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; 258:1281-1287.
238. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil* 2013; 27:1126-1136.
239. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21:331-337.
240. Ward AB. A summary of spasticity management-a treatment algorithm. *Eur. J Neurol* 2002; 9(Suppl 1):48-52.
241. Phadke CP, Balasubramanian CK, Ismail F, Boulias C. Revisiting physiologic and psychologic triggers that increase spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2013; 92:357-369.
242. Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol* 2012; 12:289-298.
243. Talarico G, Tosto G, Pietracupa S, Piacentini E, Canevelli M, Lenzi GL, et al. Serotonin toxicity: a short review of the literature and two case reports involving citalopram. *Neurol Sci* 2011; 32:507-509.
244. Stolp-Smith KA, Wainberg MC. Antidepressant exacerbation of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:339-342.
245. Del Real MA, Hernandez A, Vaamonde J, Gudin M. Exacerbation of spasticity induced by serotonin reuptake inhibitors. *Letter. Neurologia* 1996; 11:272.

246. Algahtani HA, Aldarmahi AA, Al-Rabia MW, Almalki WH, Bryan YG, et al. Generalized myoclonus and spasticity induced by lamotrigine toxicity: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37:52-54.
247. Brackett NL, Ibrahim E, Krassioukov A, Lynne CM. Systemic naloxone infusion may trigger spasticity in patients with spinal cord injury: case series. *J Spinal Cord Med* 2007; 30:272-275.
248. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon beta-1a. *Mult Scler* 2011; 17:734-742.
249. Goksel KA, Kaya T, Gunaydn R, Demirhan A, Ce P, Gedizlioglu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res* 2011; 34:290-298.
250. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009; 26:1043-1057.
251. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53:1622-1627.
252. Leary SM, Thompson AJ. The effect of interferon beta-1a on spasticity in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:508-509.
253. Frese A, Bethke F, Ludemann P, Stogbauer F. Enhanced spasticity in primary progressive MS patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999; 53:1892-1893.
254. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46:12-18.
255. European Study Group on 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: 1491-1497.
256. Bramanti P, Sessa E, Rifici C, D'Aleo G, Floridia D, Di BP, et al. Enhanced spasticity in primary progressive MS patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1998; 51:1720-1723.

257. Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2002; 197:51-55.
258. Meca-Lallana JE, de Mingo-Casado P, Amorin-Diaz M, Martinez-Navarro ML, Fernández Barreiro A. Effects of glatiramer acetate on spasticity in previously interferon-beta-treated and treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, nonrandomized, open-label, uncontrolled, observational pilot study. *Clin Ther* 2010; 32:1061-1066.
259. Meca-Lallana JE, Balseiro JJ, Lacruz F, Guijarro C, Sánchez O, Cano A, et al. Spasticity improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis switching from interferon-beta to glatiramer acetate: the Escala Study. *J Neurol Sci* 2012; 315:123-128.
260. Sanchez de la Rosa R, García-Bujalance L, Meca-Lallana J. Cost analysis of glatiramer acetate versus interferón beta for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with spasticity: the Escala study. *Health Econ Rev* 2015; 5:30.
261. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT plus 2.0. <https://botplusweb.portalfarma.com/>. [Consultado en Julio 2016].
262. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, BOE N° 126. Lunes, 24 de mayo de 2010. Sec.I, Pag. 45070.
263. Casado V, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain). *Neurologia* 2006; 2:341-7.
264. Rovira J, Antonanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardization. *Pharmacoeconomics* 1995; 8:245-52.
265. Sosnoff JJ, Shin S, Motl RW. Multiple sclerosis and postural control: the role of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:93-9.
266. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:67.

-
267. Lage MJ, Castelli-Haley J, Oleen-Burkey MA. Effect of immunomodulatory therapy and other factors on employment loss time in multiple sclerosis. *Work* 2006; 27:143-51.
 268. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm* 2007; 13:44-52.
 269. Berto P, Amato MP, Bellantonio P, Bortolon F, Cavalla P, Florio C, et al. The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Sci* 2011; 32:1035-41.
 270. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006; 66:1696-702.
 271. Stevenson V, Gras A, Bardos J, Broughton J. The high cost of spasticity in multiple sclerosis to individuals and society. *Mult Scler* 2015; doi:10.1177/1352458514566416.

VIII. ANEXOS.

ANEXO 1.

Escala de espasticidad de Ashworth modificada.

- 0: **Tono muscular normal.** No hay incremento alguno en el tono muscular
- 1: **Hipertonía leve.** Aumento en el tono muscular con “detención” en el movimiento pasivo de la extremidad, mínima resistencia en menos de la mitad de su arco de movimiento.
- 2: **Hipertonía moderada.** Aumento del tono muscular durante la mayor parte del arco de movimiento, pero puede moverse pasivamente con facilidad la parte afectada.
- 3: **Hipertonía intensa.** Aumento prominente del tono muscular, con dificultad para efectuar los movimientos pasivos.
- 4: **Hipertonía extrema.** La parte afectada permanece rígida, tanto para la flexión como para la extensión.

Plantilla utilizada durante los estudios para aplicar la escala:

Escala Ashworth de Espasticidad	Izquierda	Derecha		Izquierda	Derecha
Abducción cadera	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	Flexión muñeca	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Aducción cadera	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	Extensión muñeca	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Extensión rodilla	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	Flexión codo	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Flexión rodilla	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	Extensión codo	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Dorsiflexión tobillo	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4			
Flexión plantar	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4			

ANEXO 2.

Escala del tono del aductor de las caderas.

0: Sin aumento en el tono muscular.

1: Tono aumentado, fácil abducción de las caderas a 90° por una persona.

2: Abducción de las caderas a 90° por una persona con discreto esfuerzo.

3: Abducción de las caderas a 90° por una persona con moderado esfuerzo.

4: Se requiere de dos personas para lograr abducción de las caderas a 90°.

ANEXO 3.

Escala de frecuencia de espasmos de Penn.

0: No hay espasmo alguno

1: Espasmos inducidos solamente por un estímulo

2: Espasmos que ocurren menos de una vez cada hora

3: Espasmos que ocurren más de una vez cada hora

4: Espasmos que ocurren más de 10 veces cada hora

ANEXO 4.

Escala global del dolor.

0 - No dolor

5 -

10 -

15 -

20 -

25 -

30 -

35 -

40 -

45 -

50 -

55 -

60 -

65 -

70 -

75 -

80 -

85 -

90 -

95 -

100 - Máximo dolor

ANEXO 5.

Sistemas funcionales de la escala ampliada del grado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke.

Piramidal

- 0. Normal.
- 1. Signos anormales sin discapacidad.
- 2. Discapacidad mínima.
- 3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o tetraparesia moderada.
- 5. Paraplejía o hemiplejía. Tetraparesia intensa.
- 6. Tetraplejía.

Cerebelo

- 0. Normal.
- 1. Signos anormales sin discapacidad.
- 2. Ligera ataxia.
- 3. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 4. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

Tronco del encéfalo

- 0. Normal.
- 1. Presencia de signos.

- 2. Nistagmo moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 3. Nistagmo intenso, parálisis extraocular intensa o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales.
- 4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de discapacidad significativa.
- 5. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 0. Normal.
- 1. Alteración de la sensibilidad vibratoria o agrafestesia en una o dos extremidades.
- 2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o agrafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 3. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 4. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Función intestinal y vesical.

- 0. Función normal.
- 1. Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve.
- 2. Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente.
- 3. Incontinencia urinaria frecuente.

- 4. Necesidad de sondaje prácticamente constante.
- 5. Pérdida de la función vesical.
- 6. Pérdida de la función vesical e intestinal.

Visión

- 0. Normal.
- 1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 2. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 3. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 4. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 5. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 6. Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor.

Función cognitiva

- 0. Normal.
- 1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 2. Ligera alteración cognitiva.
- 3. Moderada alteración cognitiva.
- 4. Marcada alteración cognitiva.
- 5. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Escala ampliada del grado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke.

- **0.** Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- **1.0.** Ninguna discapacidad pero signos mínimos solamente en un SF (grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
- **1.5.** Ninguna discapacidad pero signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
- **2.0.** Discapacidad mínima en un apartado de la FS (grado 2 en un SF y 0 ó 1 en el resto).
- **2.5.** Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en dos SF y 0 ó 1 en el resto).
- **3.0.** Discapacidad moderada en un FS (un SF puntúa 3 y los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- **3.5.** Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en un SF (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos SF que puntúan un grado 2 o bien dos SF puntúan un grado 3 o bien 5 SF tienen un grado 2 y el resto puntúan 0 ó 1.
- **4.0.** Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas al día pese a una discapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en un SF (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 500 metros.
- **4.5.** Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una discapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de SF de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

- **5.0.** Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su discapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, (p. ej., trabajar todo el día sin medidas especiales). Los equivalentes SF habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- **5.5.** Camina sin ayuda o descanso unos 100 metros; la discapacidad es lo suficientemente grave como para la actividad física habitual. El equivalente SF habitual es de un solo grado 5, el resto 0 ó 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- **6.0.** Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o corsé) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes SF representan combinaciones con más de dos SF de grado 3.
- **6.5.** Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- **7.0.** Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse en ésta a otro lugar y levantarse de ella. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- **7.5.** Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para levantarse de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- **8.0.** Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente

usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

- **8.5.** Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, puede utilizar parcialmente las manos, capaz de realizar algunas actividades de aseo personal. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.
- **9.0.** Paciente encamado, puede comunicarse y comer. El equivalente SF habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los SF
- **9.5.** Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse, comer o deglutir. El equivalente SF habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- **10.** Muerte por esclerosis múltiple.

ANEXO 6.

Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple MSQOL-54

**Versión española de MSQOL-54 © 1995, University of California
Los Angeles, adaptada por M. Aymerich y cols 2006.**

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una lacasilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
3. <u>Esfuerzos intensos</u> tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
4. <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
5. Coger o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
6. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
7. Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
8. Agacharse o arrodillarse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
9. Caminar <u>un kilómetro o más</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
10. Caminar varios centenares de metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
11. Caminar unos 100 metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
12. Bañarse o vestirse por sí mismo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

13-16. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces		
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	vez	Nunca
13. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
14. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
15. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
16. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

17-19. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces		
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	vez	Nunca
17. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
18. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer, por algún <u>problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
19. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _5

Dolor

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _5	<input type="checkbox"/> _6

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _5

23-32. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿ con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
24. estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
26. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
27. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
28. se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
29. se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
30. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
31. se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
32. se sintió descansado al despertarse por la mañana?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SALUD EN GENERAL

34-37. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
34. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
35. Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
36. Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
37. Mi salud es excelente	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input checked="" type="checkbox"/> 5

38-41. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
38. estuvo desanimado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
39. se sintió frustrado por su salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
40. fue su salud una preocupación en su vida?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
41. se sintió agobiado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCION COGNITIVA

42-45. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
42. le costó concentrarse y pensar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
44. tuvo problemas de memoria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
45. notaron otras personas, como familiares o amigos, que tiene problemas de memoria o concentración?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN SEXUAL

46-49. Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta. Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	
HOMBRE	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
47. Dificultad para conseguir o mantener la erección	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	
MUJER	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
47. Tener una lubricación vaginal insuficiente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

Muy satisfecho	Algo satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Algo insatisfecho	Muy insatisfecho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc.) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

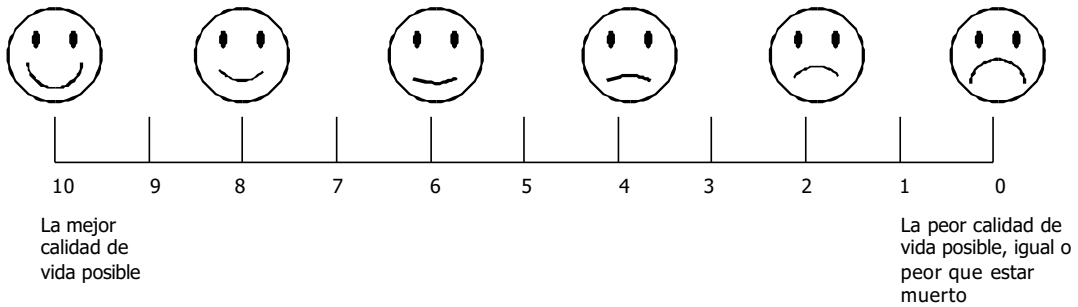
52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

CALIDAD DE VIDA

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida?

Marque un número en la escala siguiente:



54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

Horrible	Infeliz	En general insatisfecho	A veces satisfecho y a veces insatisfecho	En general satisfecho	Contento	Encantado
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

ANEXO 7.

Modelo de cálculo de costes del estudio del capítulo 3.

1	A	Periodo DA					Periodo DE					L	M	N	O	P	
		B	C	D	E	F	G	H	I	J	K						
2	Costes Directos de los medicamentos																
3	Tratamiento de la EM	unidades/pts	Coste/mes	Coste/mes 7.5	Total	Coste medio/pt	unidades/pts	Coste/mes	Coste/mes 7.5	Total		Diferencias de costes	referencias				
4	iriv B 1a IC (44mg)																
5	iriv B 1a IM																
6	iriv B 1b																
7	CPA																
8	Total costes tratamiento EM																
9	Tratamiento espasticidad	unidades/pts	Coste PVI/Anf	Coste/mes	Total		unidades/pts	Coste PVI/Anf	Coste/mes								
10	Baclofeno (50 MG) 1 AMPOLLA 5 ML)																
11	Zomp cada 8 horas																
12	Zomop cada 8 hrs																
13	2 comp cada 8 horas																
14	2 comp cada 8 horas																
15	1 comp cada 8 horas																
16	600mg cada 8hrs																
17	Técnica botánica (200-600€/ml) Una infiltración los grupos musculares afectados cada 3 meses. Como media se utilizan unos 150 U/ml por sesión, pero puede oscilar entre 100 y 400 U/ml. En pacientes con EM con grandes músculos afectados se aproxima más a 400 U/ml. -BOTOX 100U: N 3, vial - 129,12 (avanzadas 300U).																
18	Otros																
19																	
20																	
21	Reacciones Adversas																
22	Fiebre																
23	Síntomas parosivagiales																
24	Reacción local																
25																	
26	Brutas																
27	metilprednisolona 1g IV x 5 días																
28																	
29																	
30																	
31																	
32	Ausentismo Laboral y espasticidad		Coste/día					Coste/día									
33	Número pts. pérdidas laborales							0									
34	Número medio días perdidos																
35																	
36																	

Salario Mínimo Interprofesional 2013 en de 21.16€/dia
<http://www.boe.es/boe/2012/12/31/pdfs/BOE-A-2012-2116.pdf>

ANEXO 8.

Resultados del estudio del capítulo 1.

- 1. Descripción de los datos basales de los pacientes.**
- 2. Valoración de la espasticidad**
 - 2.1. Comparación entre cohortes 1 y 2.**
 - 2.1.1. Comparación basal.**
 - 2.2.2. Comparación 12 meses.**
 - 2.3.3. Comparación fin de seguimiento.**
 - 2.2. Evolución de la espasticidad en la cohorte 1.**
 - 2.3. Evolución de la espasticidad en la cohorte 2.**
 - 2.4. Coeficientes de correlación intrasujeto.**
- 3. Tolerabilidad**
- 4. Acontecimientos adversos**

APENDICE 1

APENDICE 2

APENDICE 3

APENDICE 4

APENDICE 5

APENDICE 6

1. Descripción de los datos basales de los pacientes.

La distribución de pacientes reclutados por centro fue la siguiente:

Tabla 1. Distribución de los pacientes por centro

	Tto. con IFN-β previo				Total N=29	
	Sí N=13		No N=16			
	N	%	N	%	N	%
H. Virgen de la Arrixaca	13	100.0	13	81.25	26	89.66
H. Comarcal del Noroeste	0	0.00	2	12.50	2	6.90
H. G. U. de Murcia	0	0.00	1	6.25	1	3.45

Tabla 2. Edad

	N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	mediana	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
								Inf. ⁵	Sup. ⁶	
IFN-β	13	39.85	9.25	19.00	53.00	41.00	9.00	34.26	45.43	0.8230
No IFN-β	15	40.73	11.52	23.00	64.00	37.00	16.00	34.36	47.11	
Total	28	40.32	10.34	19.00	64.00	41.00	10.50	36.31	44.33	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

Tabla 3. Sexo

	Tto. con IFN-β previo				Total N=28		P_valor
	Sí N=13		No N=15				
	N	%	N	%	N	%	
Hombre	3	23.08	5	33.33	8	28.57	0.6860
Mujer	10	76.92	10	66.67	20	71.43	

Tabla 4. Peso, frecuencia cardiaca y presión arterial

		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
Peso	IFN-β	13	62.69	11.03	42.00	76.00	65.00	18.00	56.03	69.36	0.0783
	No IFN-β	15	70.07	10.07	55.00	83.00	74.00	20.00	64.49	75.64	
	Total	28	66.64	10.98	42.00	83.00	68.00	16.50	62.38	70.90	
Frecuencia cardiaca	IFN-β	13	74.00	5.72	65.00	83.00	72.00	8.00	70.55	77.45	0.5894
	No IFN-β	14	75.36	7.14	69.00	91.00	72.00	12.00	71.23	79.48	
	Total	27	74.70	6.41	65.00	91.00	72.00	12.00	72.17	77.24	
Presión arterial sistólica	IFN-β	13	143.8	12.65	114.0	160.0	145.00	13.00	136.20	151.5	0.3492
	No IFN-β	14	148.8	14.24	120.0	169.0	145.00	24.00	140.56	157.0	
	Total	27	146.4	13.48	114.0	169.0	145.00	16.00	141.08	151.7	
Presión arterial diastólica	IFN-β	13	69.46	4.45	61.00	77.00	70.00	3.00	66.77	72.15	0.4541
	No IFN-β	14	71.14	6.85	60.00	85.00	71.00	6.00	67.19	75.10	
	Total	27	70.33	5.77	60.00	85.00	70.00	3.00	68.05	72.62	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

* No disponemos del dato en uno de los pacientes sin tratamiento previo de IFN-β.

Tabla 5. Enfermedades concomitantes

	Tto. con IFN-β previo				Total N=28		P_valor
	Sí N=13		No N=15				
	N	%	N	%	N	%	
Sí	2	15.38	4	26.67	6	21.43	0.6546
No	11	84.62	11	73.33	22	78.57	

Listado**1. Enfermedades concomitantes**

IFN-B previo	Paciente	Enfermedad concomitante
Sí	ESPASTICIDAD 001 0115	NEUROSIS HISTERICA
	ESPASTICIDAD 001 0117	VITILIGO
No	ESPASTICIDAD 001 0101	UVEÍTIS EN OCTUBRE 2001
	ESPASTICIDAD 001 0110	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
		HIPERTRIGLICERIDEMIA
	ESPASTICIDAD 001 0113	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
		DIABETES MELLITUS TIPO II
	ESPASTICIDAD 001 0122	EPILEPSIA LOCAL SECUNDARIAMENTE GENERALIZADA

Tabla 6. Antecedentes familiares de EM

	Tto. con IFN- β previo				Total N=28		P_valor
	Sí N=13		No N=15		N	%	
	N	%	N	%			
Sí	0	0.00	2	13.33	2	7.14	0.4841
No	13	100.0	13	86.67	26	92.86	

Tabla 7. Tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico (años), tiempo desde el diagnóstico y el momento basal (años) y número de brotes desde el diagnóstico

		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media -na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
								Inf. ⁵	Sup. ⁶		
Tiempo 1 ^{os} síntomas y diag.	IFN-β	13	6.00	6.93	0.00	25.30	4.47	8.51	1.82	10.19	0.0792
	No IFN-β	15	3.27	5.09	0.00	16.04	0.23	5.03	0.45	6.09	
	Total	28	4.54	6.06	0.00	25.30	2.52	7.87	2.19	6.89	
Tiempo diag. y basal	IFN-β	13	7.39	3.37	1.88	12.73	7.79	2.80	5.36	9.43	0.0081
	No IFN-β	15	3.57	4.06	0.85	13.71	1.62	2.91	1.32	5.82	
	Total	28	5.35	4.17	0.85	13.71	3.69	7.07	3.73	6.96	
Nº brotes desde diag.	IFN-β	13	5.46	5.58	1.00	19.00	3.00	4.00	2.09	8.83	0.0347
	No IFN-β	15	2.40	2.10	0.00	7.00	2.00	2.00	1.24	3.56	
	Total	28	3.82	4.30	0.00	19.00	2.50	2.00	2.15	5.49	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95

2. Valoración de la espasticidad

2.1. Comparación entre cohortes 1 y 2 (IFN- β previo Vs No IFN- β previo).

2.1.1. Comparación basal.

Para comparar los datos basales entre los grupos de pacientes se emplea el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Tabla 8. Exploración neurológica de la discapacidad y espasticidad: Datos basales

Datos basales		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	IFN- β	13	3.15	0.72	2.00	4.50	3.50	1.00	2.72	3.59	0.1326
	No IFN- β	15	2.70	1.00	1.00	5.00	3.00	1.50	2.15	3.25	
	Total	28	2.91	0.89	1.00	5.00	3.00	1.25	2.56	3.26	
Frecuencia espasmos de PENN	IFN- β	13	2.00	0.91	0.00	3.00	2.00	1.00	1.45	2.55	0.0012
	No IFN- β	15	0.60	0.91	0.00	2.00	0.00	2.00	0.10	1.10	
	Total	28	1.25	1.14	0.00	3.00	1.50	2.00	0.81	1.69	
Ashworth modificada (derecha)	IFN- β	13	1.85	0.61	1.20	3.00	2.00	0.70	1.49	2.22	0.0187
	No IFN- β	15	1.30	0.55	0.00	2.00	1.20	1.00	1.00	1.60	
	Total	28	1.56	0.63	0.00	3.00	1.40	0.85	1.31	1.80	
Ashworth modificada (izquierda)	IFN- β	13	1.86	0.55	1.00	3.00	2.00	0.50	1.53	2.20	0.0020
	No IFN- β	15	1.11	0.56	0.00	2.00	1.20	0.30	0.80	1.42	
	Total	28	1.46	0.66	0.00	3.00	1.35	1.00	1.20	1.72	
Tono del aductor	IFN- β	13	1.15	0.55	0.00	2.00	1.00	0.00	0.82	1.49	0.0030
	No IFN- β	15	0.40	0.63	0.00	2.00	0.00	1.00	0.05	0.75	
	Total	28	0.75	0.70	0.00	2.00	1.00	1.00	0.48	1.02	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

2.1.2. Comparación 12 meses.

Para comparar los datos a los 12 meses entre los grupos de pacientes se emplea el test no paramétrico de Kruskal-Wallis

Tabla 9. Exploración neurológica de la discapacidad y espasticidad: Datos a los 12 meses

Datos a los 12 meses		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	IFN-β	12	3.33	0.72	2.00	4.50	3.50	1.00	2.88	3.79	0.0517
	No IFN-β	15	2.80	1.18	1.00	6.00	3.00	1.50	2.15	3.45	
	Total	27	3.04	1.02	1.00	6.00	3.00	1.50	2.63	3.44	
Frecuencia espasmos de PENN	IFN-β	12	0.33	0.65	0.00	2.00	0.00	0.50	-0.08	0.75	0.1790
	No IFN-β	15	0.07	0.26	0.00	1.00	0.00	0.00	-0.08	0.21	
	Total	27	0.19	0.48	0.00	2.00	0.00	0.00	-0.01	0.38	
Ashworth modificada (derecha)	IFN-β	12	1.08	0.29	1.00	2.00	1.00	0.00	0.90	1.27	0.6918
	No IFN-β	15	1.33	1.11	0.00	5.00	1.00	0.00	0.72	1.95	
	Total	27	1.22	0.85	0.00	5.00	1.00	0.00	0.89	1.56	
Ashworth modificada (izquierda)	IFN-β	12	1.23	0.39	1.00	2.00	1.00	0.35	0.98	1.47	0.2229
	No IFN-β	14	1.25	1.12	0.00	5.00	1.00	0.00	0.60	1.90	
	Total	26	1.24	0.85	0.00	5.00	1.00	0.00	0.90	1.58	
Tono del aductor	IFN-β	12	0.50	0.67	0.00	2.00	0.00	1.00	0.07	0.93	0.1984
	No IFN-β	15	0.20	0.41	0.00	1.00	0.00	0.00	-0.03	0.43	
	Total	27	0.33	0.55	0.00	2.00	0.00	1.00	0.11	0.55	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

Datos a los 12 meses		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
Global del dolor	IFN-β	12	23.75	12.99	0.00	40.00	25.00	20.00	15.50	32.00	0.0056
	No IFN-β	15	9.33	9.98	0.00	30.00	10.00	15.00	3.81	14.86	
	Total	27	15.74	13.35	0.00	40.00	15.00	30.00	10.46	21.02	
Reflejo H: Amplitud (derecho)	IFN-β	11	6.36	3.66	1.60	12.60	6.50	5.50	3.91	8.82	0.8267
	No IFN-β	14	6.06	3.66	0.50	12.80	6.15	5.80	3.95	8.18	
	Total	25	6.20	3.59	0.50	12.80	6.50	5.50	4.72	7.68	
Reflejo H: Amplitud (izquierdo)	IFN-β	11	6.20	1.83	2.90	8.40	6.40	3.00	4.97	7.43	0.6416
	No IFN-β	14	6.79	3.34	1.60	12.60	6.80	5.30	4.86	8.72	
	Total	25	6.53	2.75	1.60	12.60	6.40	3.50	5.40	7.66	
Reflejo H: Latencia (derecho)	IFN-β	11	28.56	2.41	24.90	32.50	28.20	4.40	26.95	30.18	0.7011
	No IFN-β	14	29.19	2.42	27.00	34.75	28.28	3.30	27.79	30.58	
	Total	25	28.91	2.39	24.90	34.75	28.20	3.20	27.93	29.90	
Reflejo H: Latencia (izquierdo)	IFN-β	11	28.13	2.44	24.70	32.60	27.90	4.00	26.49	29.76	0.5468
	No IFN-β	14	28.75	2.01	26.40	33.95	28.45	2.60	27.59	29.91	
	Total	25	28.48	2.18	24.70	33.95	28.40	2.80	27.57	29.38	
Índice H/M (derecho)	IFN-β	11	0.34	0.13	0.13	0.53	0.34	0.19	0.25	0.43	0.9781
	No IFN-β	14	0.35	0.19	0.04	0.66	0.35	0.21	0.24	0.46	
	Total	25	0.34	0.16	0.04	0.66	0.34	0.19	0.27	0.41	
Índice H/M (izquierdo)	IFN-β	11	0.39	0.12	0.21	0.65	0.38	0.13	0.31	0.47	0.8693
	No IFN-β	14	0.41	0.20	0.07	0.86	0.40	0.24	0.30	0.52	
	Total	25	0.40	0.16	0.07	0.86	0.40	0.13	0.33	0.47	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

2.1.3. Comparación final de seguimiento

En este apartado se analizan los datos de los pacientes obtenidos al final de su periodo de seguimiento, en la cohorte 1 a los 18 meses y en la cohorte 2 a los 12 meses.

Para comparar los datos entre los grupos de pacientes se emplea el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Tabla 10. Exploración neurológica de la discapacidad y espasticidad: Datos al final del periodo de seguimiento

Datos al final del periodo seguimiento		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	IFN-β	11	3.82	1.50	2.00	6.50	3.50	2.00	2.81	4.83	0.0480
	No IFN-β	15	2.80	1.18	1.00	6.00	3.00	1.50	2.15	3.45	
	Total	26	3.23	1.39	1.00	6.50	3.00	1.50	2.67	3.79	
Frecuencia espasmos de PENN	IFN-β	11	0.36	0.81	0.00	2.00	0.00	0.00	-0.18	0.91	0.3259
	No IFN-β	15	0.07	0.26	0.00	1.00	0.00	0.00	-0.08	0.21	
	Total	26	0.19	0.57	0.00	2.00	0.00	0.00	-0.04	0.42	
Ashworth modificada (derecha)	IFN-β	11	1.18	0.60	1.00	3.00	1.00	0.00	0.78	1.59	0.7917
	No IFN-β	15	1.33	1.11	0.00	5.00	1.00	0.00	0.72	1.95	
	Total	26	1.27	0.92	0.00	5.00	1.00	0.00	0.90	1.64	
Ashworth modificada (izquierda)	IFN-β	11	1.27	0.65	1.00	3.00	1.00	0.00	0.84	1.71	0.5569
	No IFN-β	14	1.25	1.12	0.00	5.00	1.00	0.00	0.60	1.90	
	Total	25	1.26	0.93	0.00	5.00	1.00	0.00	0.88	1.64	
Tono del aductor	IFN-β	11	0.64	0.81	0.00	2.00	0.00	1.00	0.09	1.18	0.1242
	No IFN-β	15	0.20	0.41	0.00	1.00	0.00	0.00	-0.03	0.43	
	Total	26	0.38	0.64	0.00	2.00	0.00	1.00	0.13	0.64	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

Datos al final del periodo seguimiento		N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
									Inf. ⁵	Sup. ⁶	
Global del dolor	IFN- β	11	24.09	17.15	0.00	60.00	20.00	25.00	12.57	35.61	0.0165
	No IFN- β	15	9.33	9.98	0.00	30.00	10.00	15.00	3.81	14.86	
	Total	26	15.58	15.12	0.00	60.00	12.50	25.00	9.47	21.68	
Reflejo H: Amplitud (derecho)	IFN- β	9	5.04	2.90	2.20	10.90	4.50	4.30	2.81	7.28	0.4687
	No IFN- β	14	6.06	3.66	0.50	12.80	6.15	5.80	3.95	8.18	
	Total	23	5.67	3.35	0.50	12.80	5.50	5.20	4.21	7.12	
Reflejo H: Amplitud (izquierdo)	IFN- β	9	6.01	4.05	2.20	12.00	3.80	7.80	2.90	9.13	0.5708
	No IFN- β	14	6.79	3.34	1.60	12.60	6.80	5.30	4.86	8.72	
	Total	23	6.49	3.57	1.60	12.60	6.30	7.40	4.94	8.03	
Reflejo H: Latencia (derecho)	IFN- β	9	28.94	2.62	26.05	34.80	28.50	2.30	26.93	30.95	1.0000
	No IFN- β	14	29.19	2.42	27.00	34.75	28.28	3.30	27.79	30.58	
	Total	23	29.09	2.44	26.05	34.80	28.40	2.70	28.03	30.15	
Reflejo H: Latencia (izquierdo)	IFN- β	9	29.06	2.91	24.70	34.40	29.60	2.40	26.82	31.30	0.7767
	No IFN- β	14	28.75	2.01	26.40	33.95	28.45	2.60	27.59	29.91	
	Total	23	28.87	2.35	24.70	34.40	28.50	2.80	27.86	29.88	
Índice H/M (derecho)	IFN- β	9	0.33	0.16	0.09	0.55	0.34	0.16	0.21	0.45	0.8500
	No IFN- β	14	0.35	0.19	0.04	0.66	0.35	0.21	0.24	0.46	
	Total	23	0.34	0.17	0.04	0.66	0.34	0.25	0.26	0.41	
Índice H/M (izquierdo)	IFN- β	9	0.37	0.23	0.12	0.71	0.30	0.39	0.20	0.54	0.4303
	No IFN- β	14	0.41	0.20	0.07	0.86	0.40	0.24	0.30	0.52	
	Total	23	0.39	0.20	0.07	0.86	0.35	0.26	0.31	0.48	

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

2.2. Evolución de la espasticidad en la cohorte 1 (pacientes tratados previamente con algún tipo de Interferón-beta).

Se evalúa en todas las escalas las diferencias absolutas entre el momento basal y la visita a los 12 meses; y entre basal y los 18 meses. Para comparar las puntuaciones de las escalas entre dos visitas se emplea el test no paramétrico de rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 11. Diferencias absolutas entre basal y 12 meses.

	N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
								Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	12	0.21	0.75	-1.00	2.00	0.00	0.50	-0.27	0.69	0.5313
Frec. esp. PENN	12	-1.83	0.94	-3.00	0.00	-2.00	1.50	-2.43	-1.24	0.0010
Ashw. mod. (der.)	12	-0.76	0.52	-2.00	-0.20	-0.85	0.70	-1.09	-0.43	0.0005
Ashw. mod. (izq.)	12	-0.67	0.69	-2.00	0.30	-0.60	0.90	-1.10	-0.23	0.0059
Tono del aductor	12	-0.67	0.65	-1.00	1.00	-1.00	0.50	-1.08	-0.25	0.0215
Global del dolor	12	-24.58	11.37	-45.00	-5.00	-25.00	17.50	-31.81	-17.36	0.0005
Refl. H: Ampl. (der.)	11	0.34	2.45	-3.60	5.20	-0.40	2.30	-1.31	1.98	0.8506
Refl. H: Ampl. (izq.)	11	0.44	1.92	-3.10	3.80	0.60	1.50	-0.85	1.73	0.3223
Refl. H: Laten. (der.)	11	0.05	1.75	-2.60	2.81	0.10	1.60	-1.13	1.23	0.8496
Refl. H: Laten. (izq.)	11	-0.59	1.27	-2.50	1.20	-0.20	2.70	-1.44	0.26	0.2061
Índice H/M (der.)	11	-0.06	0.15	-0.35	0.14	-0.05	0.16	-0.16	0.04	0.3301
Índice H/M (izq.)	11	0.00	0.22	-0.48	0.30	0.01	0.26	-0.15	0.14	0.8135

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

Tabla 12. Diferencias absolutas entre basal y el final del periodo de seguimiento (18 meses).

	N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
								Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	11	0.73	1.29	-1.00	3.00	0.00	2.00	-0.14	1.59	0.1250
Frec. esp. PENN	11	-1.73	0.90	-3.00	0.00	-2.00	1.00	-2.33	-1.12	0.0020
Ashw. mod. (der.)	11	-0.67	0.59	-2.00	0.00	-0.40	0.80	-1.07	-0.28	0.0020
Ashw. mod. (izq.)	11	-0.66	0.88	-2.00	1.00	-1.00	1.00	-1.25	-0.08	0.0449
Tono del aductor	11	-0.55	0.69	-1.00	1.00	-1.00	1.00	-1.01	-0.08	0.0703
Global del dolor	11	-23.18	12.90	-45.00	0.00	-20.00	20.00	-31.85	-14.52	0.0020
Refl. H: Ampl. (der.)	9	-0.44	4.47	-8.60	8.30	0.00	2.60	-3.88	2.99	0.6250
Refl. H: Ampl. (izq.)	9	1.12	3.22	-4.40	5.00	0.80	5.00	-1.35	3.59	0.4258
Refl. H: Laten. (der.)	9	0.23	1.94	-2.90	3.10	0.00	1.75	-1.26	1.72	0.8750
Refl. H: Laten. (izq.)	9	0.29	1.43	-1.10	3.30	-0.10	2.00	-0.81	1.39	0.9141
Índice H/M (der.)	9	-0.09	0.15	-0.31	0.18	-0.10	0.07	-0.20	0.03	0.2031
Índice H/M (izq.)	9	0.00	0.15	-0.28	0.29	0.03	0.14	-0.12	0.12	1.0000

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

2.3. Evolución de la espasticidad en la cohorte 2 (pacientes NO tratados previamente).

Se evalúan las diferencias absolutas entre el momento basal y la visita a los 12 meses obtenidas en las diferentes escalas. Para comparar las puntuaciones de las escalas entre dos visitas se emplea el test no paramétrico de rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 13. Diferencias absolutas entre basal y 12 meses.

	N	media	d.e. ¹	min. ²	max. ³	media-na	IQR ⁴	I.C. 95 %		P_valor
								Inf. ⁵	Sup. ⁶	
EDSS	15	0.10	0.28	0.00	1.00	0.00	0.00	-0.06	0.26	0.5000
Frec. esp. PENN	15	-0.53	0.83	-2.00	0.00	0.00	1.00	-1.00	-0.07	0.0625
Ashw. mod. (der.)	15	0.03	1.15	-1.00	4.00	0.00	0.40	-0.60	0.67	0.1875
Ashw. mod. (izq.)	14	0.06	1.17	-1.00	4.00	-0.20	0.30	-0.62	0.73	0.1289
Tono del aductor	15	-0.20	0.41	-1.00	0.00	0.00	0.00	-0.43	0.03	0.2500
Global del dolor	15	-6.67	18.77	-60.00	15.00	0.00	10.00	-17.06	3.73	0.2734
Ref. H: Ampl. (der.)	14	-0.80	3.17	-7.00	2.70	0.30	3.70	-2.63	1.03	0.9515
Ref. H: Ampl. (izq.)	14	0.01	2.90	-5.80	2.80	1.05	4.10	-1.67	1.68	0.6698
Ref. H: Laten. (der.)	14	1.34	5.62	-3.85	14.55	-0.30	9.00	-1.90	4.59	0.8197
Ref. H: Laten. (izq.)	14	-1.64	1.64	-4.00	1.10	-2.03	2.60	-2.58	-0.69	0.0046
Índice H/M (der.)	14	-0.12	0.17	-0.46	0.16	-0.12	0.19	-0.21	-0.02	0.0253
Índice H/M (izq.)	14	0.01	0.23	-0.59	0.41	0.01	0.15	-0.13	0.14	0.7954

¹ d.e.=desviación estándar, ² min.=mínimo, ³ max.=máximo, ⁴ IQR=intervalo intercuantílico,

⁵ Inf.=límite inferior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %,

⁶ Sup.=límite superior del intervalo de confianza para la media con una confianza del 95 %.

2.4. Coeficientes de correlación intrasujeto.

Se muestra el coeficiente de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí en el momento basal.

Tabla 14. Coeficiente de correlación de Spearman en el momento basal: Todos los pacientes

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H ₀ ; R ₀ =0	EDSS	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad.	P.M.: flex. cad.	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Refl. H: Ampl. (der.)	Refl. H: Ampl. (izq.)	Refl. H: Laten. (der.)	Refl. H: Laten. (izq.)	Índice H/M (der.)	Índice H/M (izq.)
EDSS	1.00000	0.48623 0.0087	-0.40564 0.0322	-0.40918 0.0306	0.60265 0.0007	0.53535 0.0033	0.50591 0.0060	0.44001 0.0191	-0.02724 0.8906	-0.18879 0.3325	0.19012 0.3325	0.05740 0.7717	-0.01019 0.9589	-0.22096 0.2585
Frec. esp. PENN	0.48623 0.0087	1.00000	-0.18770 0.3388	-0.34454 0.0726	0.47465 0.0107	0.64463 0.0002	0.61233 0.0005	0.68825 <0.001	-0.43126 0.0219	-0.40484 0.0326	0.30999 0.1084	0.05293 0.7891	-0.43318 0.0213	-0.31271 0.1052
Ashw. mod. (der.)	0.60265 0.0007	0.47465 0.0107	-0.32404 0.0925	-0.32385 0.0927	1.00000	0.72467 <0.001	0.0002 0.0002	0.34107 0.0757	-0.07019 0.7227	-0.10873 0.5818	0.18735 0.3398	0.02991 0.8799	0.02781 0.8883	-0.02628 0.8944
Ashw. mod. (izq.)	0.53535 0.0033	0.64463 0.0002	-0.30929 0.1093	-0.56816 0.0016	0.72467 <0.001	1.00000	0.53422 0.0034	0.53853 0.0031	0.02570 0.8967	-0.00389 0.9843	0.44038 0.0190	-0.01514 0.9391	0.03861 0.8453	0.06320 0.7493
Tono del aductor	0.50591 0.0060	0.61233 0.0005	-0.17309 0.3784	-0.32070 0.0961	0.64682 0.0002	0.53422 0.0034	1.00000	0.56459 0.0017	-0.31942 0.0975	-0.46958 0.0117	0.08408 0.6706	0.06162 0.7554	-0.45350 0.0154	-0.35513 0.0637
Global del dolor	0.44001 0.0191	0.68825 <0.001	-0.17828 0.3641	-0.37556 0.0489	0.34107 0.0757	0.53853 0.0031	0.56459 0.0017	1.00000	-0.11265 0.5882	-0.35341 0.0651	0.25415 0.1919	-0.11387 0.5640	-0.43903 0.0194	-0.25830 0.1845
Refl. H: Ampl. (der.)	-0.02724 0.8906	-0.43126 0.0219	0.06986 0.7239	-0.12289 0.5333	-0.07019 0.7227	0.02570 0.8967	-0.31942 0.0975	-0.11265 0.5882	1.00000	<0.001	0.08808 0.6558	-0.14558 0.4598	0.51082 0.0055	0.36406 0.0568
Refl. H: Ampl. (izq.)	-0.18879 0.3360	-0.40484 0.0326	0.10110 0.6087	0.02064 0.9170	-0.10873 0.5818	-0.00389 0.9843	-0.46958 0.0117	-0.35341 0.0651	0.67301 <0.001	1.00000	-0.00041 0.9983	-0.23258 0.2337	0.76605 <0.001	0.77327 0.0001
Refl. H: Laten. (der.)	0.19012 0.3325	0.30999 0.1084	-0.37537 0.0490	-0.66198 0.0001	0.18735 0.3398	0.44038 0.0190	0.08408 0.6706	0.25415 0.1919	0.08808 0.6558	-0.00041 0.9983	1.00000	0.50438 0.0062	0.03424 0.8627	0.04534 0.8188
Refl. H: Laten. (izq.)	0.05740 0.7717	0.05293 0.7891	-0.12769 0.5173	-0.09634 0.6258	0.02991 0.8799	-0.01514 0.9391	0.06162 0.7554	-0.11387 0.5640	-0.14558 0.4598	-0.23258 0.2337	0.50438 0.0062	1.00000	-0.14732 0.4544	-0.17842 0.3637
Índice H/M (der.)	-0.01019 0.9589	-0.43318 0.0213	-0.17617 0.3699	-0.07167 0.7170	0.02781 0.8883	0.03861 0.8453	-0.45350 0.0154	-0.43903 0.0194	0.51082 0.0055	0.76605 <0.001	0.03424 0.8627	-0.14732 0.4544	1.00000	0.76448 <0.001
Índice H/M (izq.)	-0.22096 0.2585	-0.31271 0.1052	-0.15273 0.4378	-0.14218 0.4705	-0.02628 0.8944	0.06320 0.7493	-0.35513 0.0637	-0.25830 0.1845	0.36406 0.0568	0.77327 <0.001	0.04534 0.8188	-0.17842 0.3637	1.00000	1.00000 <0.001

Coefficientes de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí en el momento basal seleccionando sólo al grupo de pacientes que fueron tratados con IFN-β previamente (cohorte 1).

Tabla 15. Coeficiente de correlación de Spearman en el momento basal: Grupo IFN-β previo

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H0: Ro=0	EDSS	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad.	P.M.: flex. cad.	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Ref. H: Ampl. (der.)	Ref. H: Ampl. (izq.)	Ref. H: Laten. (der.)	Ref. H: Laten. (izq.)	Índice H/M (der.)	Índice H/M (izq.)
EDSS	1.00000	0.41117 0.1628	-0.08923 0.7719	-0.42384 0.1489	0.31409 0.2960	0.18613 0.5426	0.54746 0.0528	0.39124 0.1862	0.15839 0.6053	-0.25525 0.4000	0.33792 0.2588	0.43880 0.1336	-0.13480 0.6606	-0.37622 0.2052
Frec. esp. PENN	0.41117 0.1628	1.00000	0.24385 0.4221	-0.18461 0.5460	0.06985 0.8206	0.37849 0.2022	0.53211 0.0612	0.74162 0.0037	-0.42501 0.1477	-0.74657 0.0034	0.40821 0.1661	0.59961 0.0303	-0.64663 0.0169	-0.61809 0.0244
Ashw. mod. (der.)	0.31409 0.2960	0.06985 0.8206	-0.26492 0.3817	-0.34956 0.2417	1.00000	0.53070 0.0620	0.19226 0.04607	0.10481 0.7333	0.50305 0.0797	0.01419 0.9633	0.41982 0.1532	0.30087 0.3178	0.13057 0.6707	-0.21601 0.4784
Ashw. mod. (izq.)	0.18613 0.5426	0.37849 0.2022	-0.52829 0.0635	-0.69707 0.0081	0.53070 0.0620	1.00000	0.46007 0.1137	0.41220 0.1616	0.06963 0.8212	-0.36225 0.2238	0.60022 0.0301	0.44150 0.1310	-0.19811 0.5165	-0.19980 0.5128
Tono del aductor	0.54746 0.0528	0.53211 0.0612	-0.14035 0.6474	-0.60833 0.0274	0.19226 0.5292	0.46007 0.1137	1.00000	0.54135 0.0560	0.26499 0.3816	-0.70373 0.0073	0.44783 0.1249	0.49397 0.0862	-0.53457 0.0598	-0.69115 0.0089
Global del dolor	0.39124 0.1862	0.74162 0.0037	0.08767 0.7758	-0.15269 0.6185	0.10481 0.7333	0.1616	0.54135 0.0560	1.00000	-0.02405 0.9378	-0.44240 0.1301	0.28115 0.3521	0.43676 0.1356	-0.72418 0.0051	-0.56010 0.0465
Ref. H: Ampl. (der.)	0.15839 0.6053	-0.42501 0.1477	-0.31469 0.2950	-0.34993 0.2412	0.50305 0.0797	0.06963 0.8212	0.26499 0.3816	-0.02405 0.9378	1.00000	0.37242 0.2101	0.02075 0.9464	-0.18759 0.5394	0.18207 0.5516	-0.02348 0.9393
Ref. H: Ampl. (izq.)	-0.25525 0.4000	-0.74657 0.0034	-0.28490 0.3454	0.16240 0.5961	0.01419 0.9633	-0.36225 0.2238	-0.70373 0.0073	-0.44240 0.1301	0.37242 0.2101	1.00000	-0.43802 0.1344	-0.57692 0.0390	0.68132 0.0103	0.78404 0.0015
Ref. H: Laten. (der.)	0.33792 0.2588	0.40821 0.1661	-0.11427 0.7101	-0.52925 0.0629	0.41982 0.1532	0.60022 0.0301	0.44783 0.1249	0.28115 0.3521	0.02075 0.9464	-0.43802 0.1344	1.00000	0.88430 <.0001	-0.32232 0.2828	-0.40414 0.1708
Ref. H: Laten. (izq.)	0.43880 0.1336	0.59961 0.0303	0.11396 0.7109	-0.32480 0.2789	0.30087 0.3178	0.44150 0.1310	0.49397 0.0862	0.43676 0.1356	-0.18759 0.5394	-0.57692 0.0390	0.88430 <.0001	1.00000	-0.44505 0.1275	-0.53370 0.0603
Índice H/M (der.)	-0.13480 0.6606	-0.64663 0.0169	-0.45584 0.1175	-0.08797 0.7751	0.13057 0.6707	-0.19811 0.5165	-0.53457 0.0598	-0.72418 0.0051	0.18207 0.5516	0.68132 0.0103	-0.32232 0.2828	-0.44505 0.1275	1.00000	0.82256 0.0006
Índice H/M (izq.)	-0.37622 0.2052	-0.61809 0.0244	-0.45647 0.1169	-0.01355 0.9650	-0.21601 0.4784	-0.19980 0.5128	-0.69115 0.0089	-0.56010 0.0465	-0.02348 0.9393	0.78404 0.0015	-0.40414 0.1708	-0.53370 0.0603	0.82256 0.0006	1.00000

Coefficientes de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí en el momento basal seleccionando sólo al grupo de pacientes que no recibieron tratamiento previo con IFN- β (cohorte 2).

Tabla 16. Coeficiente de correlación de Spearman en el momento basal: Grupo No IFN- β previo

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H ₀ : Ro=0	EDSS	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad.	P.M.: flex. cad.	Ashw. mod. izq.	Ashw. mod. der.	Tono del aductor	Global del dolor	Ref. H: Ampl. (izq.)	Ref. H: Laten. (izq.)	Ref. H: Ampl. (der.)	Ref. H: Laten. (der.)	Índice H/M (izq.)	Índice H/M (der.)
EDSS	1.00000	0.44357 0.0977	-0.57749 0.0242	-0.41822 0.1208	0.72703 0.0021	0.68475 0.0049	0.42046 0.1186	0.40472 0.1345	-0.15985 0.5693	0.18377 0.5121	-0.08860 -0.51842	-0.17522 0.42934	0.30684 -0.23259	-0.08594 0.7607
Frec. esp. PENN	0.0977	1.00000	-0.37302 0.1709	-0.49346 0.0616	0.43390 0.1061	0.49228 0.0623	0.38571 0.1556	0.31134 0.2587	-0.24358 0.3817	0.42934 0.1102	-0.51842 0.0477	0.12922 0.6462	-0.23259 0.4042	-0.37109 0.1733
Ashw. mod. (der.)	0.0021	0.43390 0.1061	-0.33065 0.2287	-0.21870 0.4336	1.00000 0.0047	0.68674 0.0047	0.66524 0.0068	0.12769 0.6502	-0.07900 0.7796	0.13056 0.6428	-0.29579 0.2844	0.06792 0.8099	0.19640 0.4830	-0.04597 0.8708
Ashw. mod. (izq.)	0.68475 0.0049	0.49228 0.0623	-0.17331 0.5368	-0.49772 0.0773	0.68674 0.0047	1.00000 0.0047	0.17550 0.5316	0.23675 0.3956	0.10351 0.7135	0.31602 0.2512	0.48959 0.0234	-0.13545 0.6303	0.58023 0.4055	0.23196 0.4055
Tono del aductor	0.42046 0.1186	0.38571 0.1556	-0.12931 0.6460	-0.11843 0.6742	0.66524 0.0068	0.5316 0.0068	1.00000 0.0000	0.22121 0.4282	-0.60787 0.0162	-0.41603 0.1230	-0.09062 0.7481	0.11414 0.6884	-0.39482 0.1453	-0.39482 0.1453
Global del dolor	0.40472 0.1345	0.31134 0.2587	-0.21292 0.4461	-0.46252 0.0826	0.12769 0.6502	0.23675 0.3956	0.22121 0.4282	1.00000 0.0000	-0.10393 0.7124	-0.29309 0.3086	-0.34969 0.2014	-0.28194 0.2891	-0.12810 0.6491	-0.26736 0.3354
Ref. H: Ampl. (der.)	-0.08860 0.5121	-0.51842 0.0477	0.27036 0.3298	0.08190 0.7717	-0.29579 0.2844	0.10351 0.7135	-0.60787 0.0162	-0.10393 0.7124	1.00000 0.0003	-0.00358 0.9899	0.80233 0.0003	-0.28954 0.2952	0.73995 0.0016	0.68666 0.0047
Ref. H: Ampl. (izq.)	-0.15985 0.5693	-0.24358 0.3817	0.33434 0.2232	-0.01638 0.9538	-0.07900 0.7796	0.31602 0.2512	-0.41603 0.1230	-0.34969 0.2014	0.80233 0.0003	0.19069 0.4960	1.00000 0.4960	-0.05183 0.8544	0.73995 0.0016	0.78962 0.0005
Ref. H: Laten. (der.)	0.18377 0.5121	0.42934 0.1102	-0.46271 0.0824	-0.77060 0.0008	0.13056 0.6428	0.48959 0.0640	-0.09062 0.7481	0.28194 0.3086	-0.00358 0.9899	0.19069 0.4960	1.00000 0.4960	0.25939 0.3505	0.29517 0.2855	0.30645 0.2666
Ref. H: Laten. (izq.)	-0.17522 0.5322	0.12922 0.6462	-0.33816 0.2177	0.06547 0.8167	0.06792 0.8099	-0.13545 0.6303	0.11414 0.6854	-0.29309 0.2891	-0.05183 0.8544	0.25939 0.3505	-0.05183 0.8544	1.00000 0.3505	0.03929 0.8894	0.07871 0.7804
Índice H/M (der.)	0.30684 0.2663	-0.23259 0.4042	-0.07011 0.8039	-0.13093 0.6419	0.19640 0.4830	0.58023 0.0234	-0.39627 0.1437	-0.12810 0.6491	0.73995 0.0016	0.29517 0.2855	0.73995 0.0016	0.03929 0.8894	1.00000 0.0009	0.76387 0.0009
Índice H/M (izq.)	-0.08594 0.7607	-0.37109 0.1733	-0.24593 0.6868	-0.4597 0.3769	0.23196 0.8708	0.4055 0.0047	-0.39482 0.1453	-0.26736 0.3354	0.78962 0.0005	0.30645 0.2666	0.76387 0.0009	0.07871 0.7804	0.76387 0.0009	1.00000

Se muestra el coeficiente de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí en la visita a los 12 meses.

Tabla 17. Coeficiente de correlación de Spearman a los 12 meses: Todos los pacientes

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H0: Ro=0	EDSS	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad.	P.M.: flex. cad.	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Refli. H: Ampl. (der.)	Refli. H: Ampl. (izq.)	Refli. H: Laten. (der.)	Refli. H: Laten. (izq.)	Índice H/M (der.)	Índice H/M (izq.)
EDSS	1.0000	0.41557 0.0311	-0.61437 0.0007	0.18463 0.3566	0.34244 0.0868	0.58271 0.0014	0.64389 0.0003	0.64389 0.0003	-0.24871 0.2306	-0.36207 0.0753	0.22597 0.2774	0.26587 0.1989	0.07400 0.7252	0.17567 0.4009
Frec. esp. PENN	0.41557 0.0311	1.00000	-0.19194 0.3375	-0.11836 0.5565	0.26842 0.1883	0.46799 0.0138	0.41644 0.0307	0.41644 0.0307	0.00981 0.9629	-0.09317 0.6578	0.23902 0.2499	0.15208 0.4680	0.32875 0.1086	0.17354 0.4068
Ashw. mod. (der.)	0.18463 0.3566	-0.11836 0.5565	-0.13126 0.5140	1.00000	0.77068 < 0.001	0.18450 0.3569	-0.09036 0.6540	-0.09036 0.6540	0.02425 0.9084	-0.01268 0.9520	0.21533 0.3013	0.24376 0.2403	0.12025 0.5669	0.04914 0.8156
Ashw. mod. (izq.)	0.34244 0.0868	0.26842 0.1883	-0.20293 0.3201	0.77068 < 0.001	1.00000	0.18450 0.3569	0.11195 0.5861	0.11195 0.5861	0.06554 0.7609	0.00975 0.9639	0.09606 0.6552	0.07046 0.7435	0.30277 0.1504	0.17715 0.4076
Tono del aductor	0.58271 0.0014	0.46799 0.0138	-0.34449 0.0785	0.3569 0.5569	1.00000	0.18450 0.3569	0.52894 0.0046	0.52894 0.0046	0.00884 0.9666	-0.16645 0.4265	0.31964 0.1193	0.27850 0.1776	0.27856 0.1775	0.24686 0.2342
Global del dolor	0.64389 0.0003	0.41644 0.0307	-0.09673 0.6312	-0.09036 0.6540	0.09036 0.6540	0.52894 0.0046	1.00000	1.00000	-0.11552 0.5824	-0.27614 0.1815	-0.04766 0.8210	-0.05917 0.7788	0.03606 0.8641	0.13593 0.5171
Refli. H: Ampl. (der.)	-0.24871 0.2306	0.00981 0.9629	0.36863 0.0698	0.02425 0.9084	0.06554 0.7609	0.00884 0.9666	-0.11552 0.5824	-0.11552 0.5824	1.00000 0.89671	< 0.001 0.0000	-0.42882 0.0324	-0.50067 0.0108	0.56043 0.0036	0.18224 0.3833
Refli. H: Ampl. (izq.)	-0.36207 0.0753	-0.09317 0.6578	0.09446 0.6606	-0.01268 0.9520	0.00975 0.9639	-0.16645 0.4265	0.1815	0.1815	0.89671 < 0.001	1.00000	-0.44085 0.0274	0.0084 0.0199	0.46256 0.0199	0.32023 0.1186
Refli. H: Laten. (der.)	0.22597 0.2774	0.23902 0.2499	-0.09530 0.6505	0.3013 0.5552	0.09606 0.7193	0.31964 0.1193	-0.04766 0.8210	-0.04766 0.8210	-0.42882 0.0324	-0.44085 0.0274	1.00000	0.92194 < 0.001	-0.24369 0.2405	-0.10440 0.6194
Refli. H: Laten. (izq.)	0.26587 0.1989	0.15208 0.4680	-0.10708 0.6104	0.24376 0.7978	0.07046 0.2403	0.27850 0.7435	-0.05917 0.7788	-0.05917 0.7788	-0.50067 0.0108	-0.51501 0.0084	0.92194 < 0.001	1.00000	-0.21702 0.2974	-0.16594 0.4567
Índice H/M (der.)	0.07400	0.32875	-0.04760	0.12025	0.30277	0.27856	0.03606	0.03606	0.56043	0.46256	-0.24369	-0.21702	1.00000	0.62445
Índice H/M (izq.)	0.17567	0.17354	-0.14294	0.04914	0.1504	0.17715	0.13593	0.13593	0.0036	0.0199	0.2405	-0.10440	0.62445	0.0008
	0.4009	0.4068	0.4955	0.0191	0.8156	0.4076	0.5171	0.5171	0.3833	0.1186	0.6194	0.4567	0.0008	1.00000

Coefficientes de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí, a los 12 meses, seleccionando sólo al grupo de pacientes que fueron tratados con IFN- β previamente (cohorte 1).

Tabla 18. Coeficiente de correlación de Spearman a los 12 meses: Grupo IFN- β previo

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H0: Ro=0	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad.	P.M.: flex. cad.	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Ref. H: Ampl. (izq.)	Ref. H: Laten. (der.)	Ref. H: Laten. (izq.)	Índice H/M (der.)	Índice H/M (izq.)
EDSS	1.0000	0.34737 0.2686	-0.34816 0.2674	0.36364 0.2453	0.51008 0.0902	0.74482 0.0054	0.36662 0.2411	-0.16727 0.6230	0.79038 0.0038	0.75513 0.0072	0.19595 0.5636	0.21029 0.5348
Frec. esp. PENN	0.34737 0.2686	1.0000	0.07340 0.8207	-0.17249 0.5919	0.41458 0.1803	0.43301 0.1597	0.35189 0.2620	0.04045 0.9060	0.41896 0.1997	0.25620 0.0470	0.60678 0.0478	0.33710 0.3107
Ashw. mod. (der.)	0.36364 0.2453	-0.17249 0.5919	-0.17408 0.5884	1.00000	0.52093 0.0825	0.29876 0.3455	0.08843 0.7846	0.20000 0.5554	0.20046 0.5545	0.30000 0.3701	0.00000 1.0000	0.10000 0.7699
Ashw. mod. (izq.)	0.51008 0.0902	0.41458 0.1803	-0.39900 0.1988	0.52093 0.0825	1.00000	0.56352 0.0564	0.05067 0.8757	0.21651 0.5225	0.15349 0.6523	0.08449 0.8049	0.68122 0.0210	0.58088 0.0609
Tono del aductor	0.74482 0.0054	0.43301 0.1597	-0.47673 0.1171	0.29876 0.3455	0.56352 0.0564	1.00000	0.61150 0.0346	-0.12741 0.7089	0.58743 0.0574	0.43320 0.1832	0.28031 0.4038	0.22934 0.4975
Global del dolor	0.36662 0.2411	0.35189 0.2620	0.19756 0.5383	0.08843 0.7846	0.05067 0.8757	0.61150 0.0346	1.00000	-0.04609 0.8930	0.49426 0.1223	0.35948 0.2776	-0.06452 0.8505	0.12904 0.7053
Ref. H: Ampl. (der.)	-0.16727 0.6230	0.04045 0.9060	0.22361 0.5086	0.20000 0.5545	0.21651 0.5225	-0.12741 0.7089	-0.04609 0.8930	1.00000	0.85455 0.0008	-0.59091 0.0556	0.48182 0.1334	-0.00909 0.9788
Ref. H: Ampl. (izq.)	-0.41580 0.2034	-0.10787 0.7522	0.14907 0.6618	0.10000 0.7699	0.03697 0.9141	-0.40772 0.2132	-0.37331 0.2581	0.85455 0.0008	0.0549	-0.63636 0.0353	0.25455 0.4500	0.00909 0.9788
Ref. H: Latén. (der.)	0.79038 0.0038	0.41896 0.1997	0.00000 1.0000	0.20046 0.30000	0.15349 0.08449	0.58743 0.43320	0.49426 0.35948	-0.49203 0.1242	1.00000	0.94305 <0.0001	-0.10023 0.7694	0.24146 0.4744
Ref. H: Latén. (izq.)	0.75513 0.0072	0.25620 0.0470	0.00000 1.0000	0.30000 0.3701	0.08449 0.8049	0.43320 0.1832	0.35948 0.2776	-0.59091 0.0556	0.94305 <0.0001	1.00000	-0.30000 0.3701	0.07273 0.8317
Índice H/M (der.)	0.19595 0.5636	0.60678 0.0478	-0.07454 0.8276	0.00000 1.0000	0.68122 0.0210	0.28031 0.4038	-0.06452 0.8505	0.48182 0.1334	-0.10023 0.7694	-0.30000 0.3701	1.00000	0.52727 0.0956
Índice H/M (izq.)	0.21029 0.5348	0.33710 0.3107	-0.07454 0.8276	0.10000 0.7699	0.58088 0.0609	0.22934 0.4975	0.12904 0.7053	-0.00909 0.9788	0.24146 0.4744	0.07273 0.8317	0.52727 0.0956	1.00000

Coefficientes de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí, a los 12 meses, seleccionando sólo al grupo de pacientes que no recibieron tratamiento previo con IFN- β (cohorte 2).

Tabla 19. Coeficiente de correlación de Spearman a los 12 meses: Grupo No IFN- β previo

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H ₀ : Ro=0	EDSS	Frec. esp. PENN	P.M.: flex. cad. (der.)	P.M.: flex. cad. (izq.)	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Ref. H: Ampl. (izq.)	Ref. H: Laten. (der.)	Ref. H: Laten. (izq.)	Ref. H: Ampl. (der.)	Ref. H: Ampl. (izq.)	Indice H/M (izq.)	Indice H/M (der.)
EDSS	1.00000	0.44679 0.0950	-0.78484 0.0005	-0.60162 0.0228	0.25102 -0.3668	0.28279 0.3273	0.35823 0.1898	0.58605 0.0217	0.35823 0.1898	0.58605 0.0217	-0.33815 0.2370	-0.15113 0.6060	0.01487 0.9598	-0.33815 0.2370	-0.15113 0.6060	0.11208 0.7029	0.22949 0.4300
Frec. esp. PENN	0.0950	1.00000	-0.48795 0.0650	-0.50918 0.0629	-0.07951 0.7782	-0.04787 0.8709	0.53452 0.0401	0.36516 0.1563	0.53452 0.0401	0.36516 0.1563							
Ashw. mod. (der.)	0.25102	-0.07951 0.3668	-0.12156 0.6661	-0.05223 0.8593	1.00000 <0.0001	1.00000 0.00000	0.17353 0.5362	-0.15124 0.5905	0.17353 0.5362	-0.15124 0.5905	-0.03585 0.9032	0.23354 0.4217	0.22362 0.4422	-0.03585 0.9032	0.23354 0.4217	0.19601 0.5018	0.03185 0.9139
Ashw. mod. (izq.)	0.28279	-0.04787 0.8709	-0.07522 0.7963	-0.05223 0.8593	1.00000 <0.0001	1.00000 0.00000	0.17353 0.5362	-0.15124 0.5905	0.17353 0.5362	-0.15124 0.5905	-0.00743 0.9808	0.03167 0.9182	0.01488 0.9615	-0.00743 0.9808	0.03167 0.9182	0.10046 0.7440	-0.03731 0.9037
Tono del aductor	0.35823	0.53452 0.0401	-0.21735 0.4365	-0.49005 0.0753	0.17353 0.5362	-0.07046 0.8108	1.00000 1.00000	0.34027 0.2146	1.00000 1.00000	0.34027 0.2146	0.20255 0.4874	0.02537 0.9314	0.10139 0.7302	0.20255 0.4874	0.02537 0.9314	0.50693 0.0643	0.38146 0.1784
Global del dolor	0.58605	0.38516 0.1563	-0.24432 0.3802	-0.29473 0.3064	-0.15124 0.5905	-0.00944 0.9745	0.34027 0.2146	1.00000 1.00000	0.34027 0.2146	1.00000 1.00000	-0.22783 0.4334	-0.50740 0.0640	-0.40662 0.1491	-0.22783 0.4334	-0.50740 0.0640	0.03571 0.9035	0.10517 0.7205
Ref. H: Ampl. (der.)	-0.34272		0.50128 0.0678	0.00000 1.0000	-0.03585 0.9032	-0.00743 0.9808	0.20255 0.4874	-0.22783 0.4334	0.20255 0.4874	-0.22783 0.4334	1.00000 <.0001	-0.42291 0.1319	-0.41584 0.1392	1.00000 <.0001	-0.42291 0.1319	0.63806 0.0141	0.40618 0.1496
Ref. H: Ampl. (izq.)	-0.33815		0.53709 0.0477	-0.08452 0.7837	-0.06894 0.8148	0.03344 0.9136	0.05064 0.8635	-0.18871 0.5182	0.05064 0.8635	-0.18871 0.5182	1.00000 <.0001	-0.48238 0.0378	-0.55886 0.0622	1.00000 <.0001	-0.48238 0.0378	0.43930 0.1160	0.38146 0.1784
Ref. H: Latén. (der.)	-0.15113		-0.23325 0.4222	0.16950 0.5799	0.23354 0.4217	0.03167 0.9182	0.02537 0.9314	-0.50740 0.0640	0.02537 0.9314	-0.50740 0.0640	-0.42291 0.1319	1.00000 <.0001	0.88975 <.0001	-0.42291 0.1319	1.00000 <.0001	-0.30651 0.2865	-0.36947 0.1936
Ref. H: Latén. (izq.)	0.01487		-0.26884 0.3527	0.27505 0.3631	0.22362 0.4422	0.01488 0.9615	0.10139 0.7302	-0.40662 0.1491	0.10139 0.7302	-0.40662 0.1491	-0.41584 0.1392	0.88975 <.0001	0.88975 <.0001	-0.41584 0.1392	0.88975 <.0001	-0.21476 0.4609	-0.44641 0.1096
Indice H/M (der.)	0.11208		-0.05377 0.8551	-0.40200 0.1733	0.19601 0.5018	0.10046 0.7440	0.06693 0.0643	0.03571 0.9035	0.06693 0.0643	0.03571 0.9035	0.95165 0.0141	0.51045 0.2865	-0.21476 0.4609	0.95165 0.0141	0.51045 0.2865	1.00000 0.0017	0.75691 0.0017
Indice H/M (izq.)	0.22949		-0.19780 0.4979	-0.63649 0.0793	0.03185 0.9139	-0.03731 0.9037	0.38146 0.1784	0.10517 0.7205	0.38146 0.1784	0.10517 0.7205	0.40618 0.1496	-0.36947 0.1936	-0.44641 0.1096	0.40618 0.1496	-0.36947 0.1936	1.00000 0.0017	0.75691 0.0017

Se muestran los coeficientes de correlación de Spearman de todas las variables relacionadas entre sí en la visita a los 18 meses. Lógicamente, los datos corresponden sólo al grupo de pacientes que fueron tratados con IFN- β previamente (cohorte 1).

Tabla 20. Coeficiente de correlación de Spearman a los 18 meses: Grupo IFN- β previo

Coef. Corr. Spearman Prob > r bajo H ₀ : R _o =0	EDSS	Frec. esp. PENN	P. M.: flex. cad.	P. M.: flex. cad.	Ashw. mod. (der.)	Ashw. mod. (izq.)	Tono del aductor	Global del dolor	Ref. H: Ampl. (der.)	Ref. H: Ampl. (izq.)	Ref. H: Laten. (der.)	Ref. H: Laten. (izq.)	Índice H/M (der.)	Índice H/M (izq.)
EDSS	1.00000	0.56680 0.0690	-0.70088 0.0163	-0.88800 0.0003	0.45626 0.1584	0.57421 0.0647	0.74134 0.0090	0.35732 0.2807	-0.49589 0.1746	-0.59849 0.0886	0.76948 0.0153	0.66689 0.0498	-0.27359 0.4762	-0.32196 0.3982
Frec. esp. PENN	0.56680 0.0690	1.00000	-0.39087 0.2346	-0.63828 0.0346	0.67082 0.0239	0.99499 <.0001	0.74162 0.0090	0.67544 0.0226	0.27386 0.4758	0.00000 1.00000	0.41079 0.2721	0.00000 1.00000	0.27386 0.4758	-0.27501 0.4739
Ashw. mod. (der.)	0.45626 0.1584	0.67082 0.0239	-0.52440 0.0977	-0.42817 0.1889	1.00000	0.74162 0.0090	0.50344 0.1144	0.50344 0.1144	0.27386 0.4758	0.00000 1.00000	0.41079 0.2721	0.00000 1.00000	0.27386 0.4758	-0.27501 0.4739
Ashw. mod. (izq.)	0.57421 0.0647	0.99499 <.0001	-0.42426 0.1934	-0.63509 0.0358	0.74162 0.0090	1.00000	0.67884 0.0216	0.67884 0.0216	0.27386 0.4758	0.00000 1.00000	0.41079 0.2721	0.00000 1.00000	0.27386 0.4758	-0.27501 0.4739
Tono del aductor	0.74134 0.0090	0.74162 0.0090	-0.60610 0.0481	-0.79611 0.0034	0.49749 0.1195	0.73790 0.0095	0.70584 0.0152	0.70584 0.0152	-0.07454 0.8489	0.00000 1.00000	0.78262 0.0127	0.67082 0.0479	0.07454 0.8489	-0.18712 0.6297
Global del dolor	0.35732 0.2807	0.67544 0.0226	-0.02400 0.9442	-0.37233 0.2595	0.50344 0.1144	0.67884 0.0216	1.00000	1.00000	0.00000 1.00000	0.00844 0.9828	0.41354 0.2686	0.27850 0.4680	-0.04220 0.9142	-0.38984 0.2996
Ref. H: Ampl. (der.)	-0.49589 0.1746	0.27386 0.4758	0.07968 0.8385	0.32275 0.3969	0.27386 0.4758	0.27386 0.4758	-0.07454 0.8489	0.00000 1.00000	1.00000 0.0096	0.80000 0.0096	-0.50000 0.1705	-0.71667 0.0298	0.90000 0.0009	0.60252 0.0860
Ref. H: Ampl. (izq.)	-0.59849 0.0886	0.00000 1.00000	0.14940 0.7012	0.38730 0.3031	0.00000 1.00000	0.00000 1.00000	0.00844 0.9828	0.00844 0.9828	0.80000 0.0096	1.00000 0.0096	-0.23333 0.5457	-0.41667 0.2646	0.76667 0.0159	0.69457 0.0379
Ref. H: Laten. (der.)	0.76948 0.0153	0.41079 0.2721	-0.62750 0.0704	-0.71005 0.0321	0.41079 0.2721	0.41079 0.2721	0.78262 0.0127	0.41354 0.2686	-0.50000 0.1705	-0.23333 0.5457	1.00000 0.0053	0.83333 0.0053	-0.25000 0.5165	-0.26778 0.4860
Ref. H: Laten. (izq.)	0.66689 0.0498	0.00000 1.00000	-0.45817 0.2149	-0.58095 0.1009	0.00000 1.00000	0.00000 1.00000	0.27850 0.4680	0.27850 0.4680	-0.71667 0.0298	-0.41667 0.2646	0.83333 0.0053	1.00000 0.0053	-0.48333 0.1875	-0.34310 0.3660
Índice H/M (der.)	-0.27359 0.4762	0.27386 0.4758	-0.06972 0.8585	0.19365 0.6176	0.27386 0.4758	0.27386 0.4758	0.07454 0.8489	-0.04220 0.9142	0.90000 0.0009	0.76667 0.0159	-0.25000 0.5165	-0.48333 0.1875	1.00000 0.0152	0.76988 0.0152
Índice H/M (izq.)	-0.32196 0.3982	-0.27501 0.4739	0.05001 0.8883	0.22687 0.5572	-0.27501 0.4739	-0.27501 0.4739	-0.18712 0.6297	-0.38984 0.2996	0.60252 0.0860	0.69457 0.0379	-0.26778 0.4860	-0.34310 0.3660	0.76988 0.0152	1.00000 0.0152

3. Tolerabilidad

Se estudia el grado de cumplimiento, si el paciente ha referido algún brote ó espasticidad durante el estudio, así como los acontecimientos adversos.

3.1. Grado de cumplimiento

Tabla 21. Grado de cumplimiento

		Tto. con IFN- β previo				Total N=27	
		Sí N=13		No N=15			
		N	%	N	%	N	%
Mes 6	Total	13	100.0	15	100.0	27	100.0
Mes 12	Total	12	91.67	15	100.0	26	96.30
	Malo	1	8.33	0	0.00	1	3.70
Mes 18 (N=11)	Total	13	100.0				

3.2. Brotes

Tabla 22. Brotes a lo largo del estudio

	Tto. con IFN-β previo				Total N=28		P_valor
	Sí N=13		No N=15		N	%	
	N	%	N	%			
Sí	2	15.38	1	6.7	3	10.71	0.4120
No	11	84.62	14	93.3	25	89.29	

En el apéndice 4 se muestra un listado con la descripción de los brotes de cada uno de los pacientes.

3.3. Aumento de espasticidad durante el estudio.

El 23.1% y el 13.3% de los pacientes que fueron tratados previamente con IFN-β y de los que no, respectivamente, presentaron aumento de espasticidad a lo largo del estudio.

Tabla 23. Aumento de espasticidad durante estudio

	Tto. con IFN-β previo				Total N=28		P_valor
	Sí N=13		No N=15		N	%	
	N	%	N	%			
Sí	3	23.1	2	13.3	5	17.86	0.0957
No	10	76.9	13	86.7	23	82.14	

En el apéndice 5 se muestra un listado con la información recogida del aumento de espasticidad de cada uno de los pacientes a lo largo del estudio.

4. Acontecimientos adversos

En total se han registrado 30 acontecimientos adversos, en 16 pacientes, de los cuales 2 fueron graves.

Tabla 24. Acontecimientos Adversos

		Tto. con IFN-β previo				Total		P_valor
		Sí		No		N=28		
		N	%	N	%	N	%	
Número de acontecimientos adversos		12		18		30		---
Número de pacientes con acontecimientos adversos		7	53.85	9	60.00	16	57.14	1.0000
Número de acontecimientos adversos graves		1		1		2		---
Número de pacientes con acontecimientos adversos graves		1	7.69	1	6.67	2	7.14	1.0000
		Sí		No		Total		P_valor
		N	%	N	%	N	%	
Severidad *	Baja	3	42.86	8	88.89	11	68.75	0.1462
	Moderada	3	42.86	1	11.11	4	25.00	
	Severa	1	14.29	0	0.00	1	6.25	
Relación con el tratamiento *		2	28.57	3	33.33	5	31.25	1.0000
Resultado *	Resuelto sin secuelas	5	71.43	7	77.78	12	75.00	0.7577
	Resuelto con secuelas	1	14.29	0	0.00	1	6.25	
	No resuelto	1	14.29	2	22.22	3	18.75	

* Porcentajes basados en el total de pacientes con acontecimientos adversos en cada uno de los grupos de pacientes. En caso de pacientes con más de un acontecimiento se ha tomado el peor de los casos

En el apéndice 6 se describen los acontecimientos adversos.

APÉNDICE 1

Listado 2. Descripción de los dos primeros brotes al inicio de la esclerosis múltiple

IFN-β previo	Paciente	Primeros Síntomas	Diagnós- tico	Brote	Brote				
					Fecha	EDSS	Síntoma	Tratamiento	Resolución
Si	ESPASTICIDAD 001 0105	12/08/1986	21/10/1991	Primer brote	12/08/1986	2	HEMIPARESIA IZQUIERDA		Si
				Segundo brote	21/01/1991	1.5	HEMIPARESIA DERECHA		Si
	ESPASTICIDAD 001 0107	29/06/1994	14/10/1997	Primer brote	03/09/1998	2	HEMIPARESIA DERECHA	METILPREDNISOLONA IV	Si
				Segundo brote	10/01/1999	2.5	HEMIPARESIA DERECHA	METILPREDNISOLONA IV	Si
	ESPASTICIDAD 001 0108	.././1975	19/10/2000	Primer brote	10/09/1998	3	VÉRTIGO (BROTE FOSA POSTERIOR)		Si
				Segundo brote	23/05/2000	3	BROTE DE FOSA POSTERIOR INTERMITENTE		Si
	ESPASTICIDAD 001 0115	.././1982	.././1991	Primer brote	.././1991	3	DISMETRIA		
				Segundo brote	../12/1995	4	HEMIDISTONIA DERECHA		Si
							DISFAGIA		
							HEMIPARETESIAS IZQUIERDAS		Si
	ESPASTICIDAD 001 0116	../12/1995	10/06/1996	Primer brote	10/06/1996	2	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO	METILPREDNISOLONA INTRAVENOSO	Si
				Segundo brote	10/01/1997	2.5	DISARTRIA	METILPREDNISOLONA IV	Si
							HIPOESTESIA EXTREMIDADES INFERIORES		
							MONOPARESIA EXTREMIDADES INFERIORES		
	ESPASTICIDAD 001 0117	.././1986	.././1997	Primer brote	01/06/2001	3	NEURITIS OPTICA RETROBULBAR DERECHA	METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA	Si
				Segundo brote	25/11/2002	2	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO	METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA	Si
	ESPASTICIDAD 001 0119	.././1993	10/12/2002	Primer brote	15/08/2001	2	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO		Si

IFN-β previo	Paciente	Primeros Síntomas	Diagnós- tico	Brote	Brote				Resolución
					Fecha	EDSS	Síntoma	Tratamiento	
	ESPASTICIDAD 001 0119	.././1993	10/12/2002	Primer brote	15/08/2001	2	HEMISÍNDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO		SI
				Segundo brote	01/09/2002		HEMIPARESIA DERECHA	METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA	SI
	ESPASTICIDAD 001 0120	.././1992	21/12/1996	Primer brote	18/10/1996	2.5	DIPLOPIA	SI	SI
				Segundo brote			MAREO		
				Segundo brote	21/02/1997	3	DIPLOPIA		SI
							PARESTESIAS EXTREMIDAD INFERIOR DERECHA		
							PARESIA EXTREMIDAD INFERIOR DERECHA		
	ESPASTICIDAD 001 0121	.././1990	15/07/1997	Primer brote	15/07/1997	3	ATAXIA	SI	SI
				Segundo brote	02/10/1997		MONOPARESIA CRURAL DERECHO	SI	SI
	ESPASTICIDAD 001 0123	09/08/2002	03/12/2002	Primer brote	03/12/2002	2	PARAPARESIA		SI
				Segundo brote	24/04/2003	3.5	ATAXIA		SI
	ESPASTICIDAD 001 0124	../11/1995	../11/1995	Primer brote	../11/1995	3	NEURITIS OPTICA OJO DERECHO	SI	SI
				Segundo brote	.././2001	3	PARAPARESIA		SI
	ESPASTICIDAD 001 0125	10/09/1995	03/12/1995	Primer brote	03/12/1995	4	PARAPARESIA	SI	SI
				Segundo brote	24/05/1996	2	HEMISÍNDROME SENSORIAL MOTOR DERECHO	SI	SI
	ESPASTICIDAD 001 0126	11/10/1994	19/01/1997	Primer brote	19/01/1997	2	HEMISÍNDROME SENSITIVO MOTOR DERECHO	SI	SI
				Segundo brote	02/05/1998	1.5	HEMISÍNDROME SENSITIVO IZQUIERDO	SI	SI
No	ESPASTICIDAD 001 0101	05/10/2001	../12/2001	Primer brote	18/12/2001	2.5	MIELITIS DORSAL		SI
				Segundo brote	15/02/2003	2	MONOPARESIA BRAQUIAL DERECHA		SI
	ESPASTICIDAD 001 0102	10/05/1992	08/11/2002	Primer brote	10/05/1992	2	HEMISÍNDROME SENSITIVO MOTOR		SI
				Segundo brote	21/02/1999	2.5	PARAPARESIA		SI

IFN-β previo	Paciente	Primeros Síntomas	Diagnós- tico	Brote	Brote			Resolución
					Fecha	EDSS	Síntoma	
	ESPASTICIDAD 001 0103	19/11/1991	14/02/1995	Primer brote	14/02/1995	1	PARALISIS FACIAL IZQUIERDA	SÍ
				Segundo brote	02/04/1998	1	PARALISIS FACIAL IZQUIERDA	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0104	10/09/1999	03/12/1999	Primer brote	03/12/1999	3.5	DIPLOPIA	SÍ
							HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR DERECHO	SÍ
				Segundo brote	12/08/2001	1.5	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0106	19/10/1986	03/11/2002	Primer brote	03/11/2002	1.5	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR DERECHO	SÍ
				Segundo brote	28/04/2003	1.5	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR IZQUIERDO	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0109	12/10/2002	12/10/2002	Primer brote	12/10/2002	2	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR DERECHO	SÍ
				Segundo brote	14/01/2003	2	HEMISINDROME SENSITIVO MOTOR DERECHO	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0110	14/01/1998	27/01/2003	Primer brote	15/07/2002	2	HEMIPARESIA DERECHA	SÍ
				Segundo brote	19/10/2002	3	VÉRTIGO	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0111	.././1990	.././1990	Primer brote	10/02/2003	2	HIPOESTESIA CRUDAL IZQUIERDA	SÍ
				Segundo brote	15/07/2003	3	PARAPARESIA	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0112	10/04/2003	23/07/2003	Primer brote	10/04/2003	4	NEURITIS OPTICA OJO IZQUIERDO	SÍ
				Segundo brote	23/07/2003	3	PARAPARESIA	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0113	10/03/1999	14/12/2001	Primer brote	10/03/1999	3	PARAPARESIA	SÍ
							HIPOESTESIAS EXTREMIDADES INFERIORES	SÍ
				Segundo brote	10/03/2001	3	HIPOESTESIA FACIO TRANQUIAL IZQUIERDA	SÍ
	ESPASTICIDAD 001 0114	01/06/2003	01/06/2003	Primer brote	01/06/2003	4	TETRAPARESIA	SÍ
				Segundo brote	10/01/2004	2	HEMIHIPOESTESIA DERECHA	SÍ

IFN- β previo	Paciente	Primeros Síntomas	Diagnós- tico	Brote	Brote				Resolución
					Fecha	EDSS	Síntoma	Tratamiento	
				Segundo brote	10/01/2004	2	HEMIHIPOESTESIA DERECHA		SI
	ESPASTICIDAD 001 0118	03/06/2003	03/06/2003	Primer brote	03/06/2003	2	HEMISÍNDROME SENSITIVO IZQUIERDO	METILPREDNISOLONA IV	SI
				Segundo brote	28/11/2003	2	HEMISÍNDROME MOTOR IZQUIERDO		SI
	ESPASTICIDAD 001 0122	.././1994	10/08/1994	Primer brote	10/08/1994	3	DIPLOPIA		SI
							ATAXIA		
				Segundo brote	25/02/1995	3.5	PARAPARESIA		SI
	ESPASTICIDAD 002 0201	../4/1992	11/11/2002	Primer brote	../04/1992		HEMIPARESIA DERECHA		
							PARESIA FACIAL		
							HIPOALGESIA		
				Segundo brote	../01/2002		HEMIPARESIA DERECHA		
	ESPASTICIDAD 006 0001	14/11/2003	28/11/2003	Primer brote	14/11/2003	1	NEURITIS ÓPTICA OJO DERECHO	METILPREDNISOLONA PREDNISONA OMEPRAZOL	PARCIAL
				Segundo brote	14/12/2004	1	NEURITIS ÓPTICA OJO IZQUIERDO	METILPREDNISOLONA PREDNISONA OMEPRAZOL	PARCIAL

APÉNDICE 2**Listado 3. Tratamientos espasmolíticos en la visita basal**

IFN- β previo	Paciente	Diagnós- tico	Visita basal	Tratamiento	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
Sí	ESPASTICIDAD 001 0107	14/10/1997	10/03/2004	Baclofeno	75	MG/DÍA	04/12/2002	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0115	..J./1991	22/03/2004	Baclofeno	10	MG/24G	..J..	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0123	03/12/2002	21/02/2005	Baclofeno	20	MG/DÍA	14/11/2003	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0125	03/12/1995	14/02/2005	Baclofeno	5	MG/8H	06/02/2004	..J..
No	ESPASTICIDAD 002 0201	11/11/2002	24/06/2004	Diazepam	5	MG	..05/2004	..J..
				Baclofeno	15	MG	..11/2002	..J..

APÉNDICE 3

Listado 4. Medicación basal no espasmolítica

IFN-β previo	Paciente	Diagnóstico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
Sí	ESPASTICIDAD 001 0105	21/10/1991	23/02/2004	Interferón beta-1a	30	MG/SEM	01/06/1998	23/02/2004
				Lorazepam	1	MG/DÍA	25/06/2003	..J..
				Sertralina	50	MG/DÍA	25/06/2003	08/10/2004
				Metilprednisolona	1	G/24HX3D	06/10/2003	08/10/2003
				Prednisona	60	MG/24H	09/10/2003	09/11/2003
				Cianocobalamina	1000	G/SEM	08/10/2004	..J..
				Citalopram	20	MG/DÍA	08/10/2004	..J..
				Betanidina	8	MG/8H	12/01/2005	..J..
				Lorazepam	1	MG/24H	12/01/2005	..J..
				Sulbutiamina	1	COMP	12/01/2005	..J..
				Sulpirida	50	MG/24H	12/01/2005	..J..
				Multivitamínicos y oligoelementos	1	COMP	15/06/2005	31/07/2005
	ESPASTICIDAD 001 0107	14/10/1997	10/03/2004	Interferón beta-1b	8	MUI/48H	16/04/1999	10/03/2004
				Sertralina	50	MG/DÍA	04/12/2002	..J..
				Carbamazepina	900	MG/DÍA	12/07/2004	29/11/2004
				Cianocobalamina	1000	MG	21/01/2005	25/01/2005
				Cianocobalamina	100	MG	25/01/2005	14/03/2005
	ESPASTICIDAD 001 0108	19/10/2000	15/01/2004	Interferón beta-1a	30	MG/SEM	11/11/2002	15/01/2004
	ESPASTICIDAD 001 0115	..J..1991	22/03/2004	Bromazepam	1.5	MG/8H	..J..	..J..
				Omeprazol	20	MG/24H	..J..	..J..
				Risperidona	1	MG/24H	..J..	02/06/2004
				Ácido valproico	500	MG/24H	..J..	..J..
				Interferón beta-1a	30	MG/SEM	15/01/1998	22/03/2004

IFN-β previo	Paciente	Diagnóstico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
				Metilprednisolona	1	G/24H	24/10/2003	28/10/2003
				Olanzapina	5	MG/24H	19/11/2003	19/12/2003
				Metilprednisolona	1	G/24H	19/01/2004	23/01/2004
				Fluoxetina	20	MG/24H	02/04/2004	17/09/2004
				Topiramato	25	MG/24H	02/04/2004	..J..
				Bromuro de tiotropio			02/06/2004	..J..
				Risperidona	0.5	MG/24H	02/06/2004	..J..
				Metionina	200	MG/24H	17/09/2004	27/09/2004
				Sertralina	100	MG/24H	17/09/2004	..J..
				Iodo (131I) albúmina humana			29/04/2005	20/07/2005
				Azatioprina	50	MG/24H	20/07/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0116	10/06/1996	25/03/2004	Sertralina	50	MG/DÍA	..J..	22/12/2004
				Interferón beta-1a	30	MG/SEM	10/11/2002	25/03/2004
				Lormetazepam	0.5	MG/DÍA	22/12/2004	..J..
				Modafinilo			22/12/2004	..J..
				Escitalopram	10	MG/24H	18/07/2005	..J..
				Multienzimas (lipasa, proteasa, etc.)	4	/8 H	21/11/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0117	..J./1997	15/10/2004	Interferón beta-1b	8	MU/48H	19/06/2003	21/04/2004
	ESPASTICIDAD 001 0119	10/12/2002	27/10/2004	Cianocobalamina	1	VIAL/SEM	..J..	..J..
				Lorazepam	1	MG/DÍA	..J..	..J..
				Lormetazepam	0.5	MG/DÍA	..J..	..J..
				Interferón beta-1a	44	G3V/SEM	10/06/2003	27/10/2004
				Lamotrigina	200	MG/DÍA	20/10/2003	..J..
				Sertralina	50	MG/DÍA	17/12/2003	06/10/2004
				Lamotrigina	200	MG/12H	10/11/2004	..J..
				Pregabalina	150	MG/12H	05/09/2005	30/09/2005
				Levetiracetam	500	MG/12H	30/09/2005	..J..
				Azatioprina	100	MG/DÍA	20/02/2006	..J..

IFN- β previo	Paciente	Diagnós- tico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
				Deanol	1	AMP/DÍA	07/04/2006	27/04/2006
				Fludrocortisona	0.5	MG/DÍA	07/04/2006	17/04/2006
	ESPASTICIDAD 001 0120	21/12/1996	20/12/2004	Interferón beta-1a	30	MG/SEM	08/05/1998	20/12/2004
				Bromazepam	9	MG/DÍA	21/06/2004	..J..
				Paroxetina	20	MG/24H	21/06/2004	..J..
				Metilprednisolona	500	MG/24H	13/12/2004	17/12/2004
				Metionina	200	MG/24H	13/12/2004	19/12/2004
				Clomipramina	75	MG/24H	21/11/2005	13/02/2006
				Venlafaxina			08/05/2006	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0121	15/07/1997	04/02/2005	Interferón beta-1a	30	MG/SEM	19/06/1998	04/02/2005
	ESPASTICIDAD 001 0123	03/12/2002	21/02/2005	Omeprazol	20	MG/24H	..J..	04/04/2006
				Trospio	2	C/24H	14/11/2003	..J..
				Interferón beta-1a	44	MG3VEC/SEM	13/01/2004	21/02/2005
				Bromazepam	1.5	MG/24H	10/05/2004	..J..
				Cianocobalamina	1000	G3V/SEM	14/01/2005	..J..
				Sertralina	50	MG/DÍA	14/01/2005	..J..
				Ácido fólico	1	C/12H	14/01/2005	..J..
				Metilprednisolona	1	G/24H	16/01/2005	18/01/2005
				Lorazepam	1	MG/24H	19/01/2005	..J..
				Metilprednisolona	500	MG/24H	19/01/2005	20/01/2005
				Prednisona	60	MG/DÍA	21/01/2005	21/02/2005
	ESPASTICIDAD 001 0124	../11/1995	14/03/2005	Multivitamínicos y oligoelementos	1	C/24H	..J..	..J..
				Sertralina	50	MG/DÍA	..J..	..J..
				Interferón beta-1a	30	MG/SEM	16/02/2002	14/03/2005
				Clomipramina	150	MG/DÍA	02/11/2005	..J..
				Diazepam	5	MG	02/11/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0125	03/12/1995	14/02/2005	Cetirizina	2	MG/24H	..J..	..J..
				Interferón beta-1b	8	UU/48H	02/06/1997	14/07/1998

IFN- β previo	Paciente	Diagnóstico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
				Interferón beta-1a			14/07/1998	14/02/2005
				Escitalopram	10	MG/24H	17/05/2006	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0126	19/01/1997	15/03/2005	Mitoxantrona	12	MG/3MESES	..J..	..J..
				Interferón beta-1a	30	MG/SEM	21/01/1999	10/02/2001
				Interferón beta-1a	44	MG3VEC/DÍA	10/02/2001	15/01/2003
				Interferón beta-1a	44	3VEC/SEMAN	15/01/2003	27/02/2004
				Trasplante de progenitores hematopoyéticos			01/07/2004	06/08/2004
				Cianocobalamina	1000	G/24H	01/12/2004	10/12/2004
				Dexametasona	12	MG/24H	02/01/2005	11/01/2005
				Dexametasona	12	MG/24H	31/01/2005	05/02/2005
				Metilprednisolona	1	G/24H	07/02/2005	12/02/2005
				Cianocobalamina	3000	G/SEM	04/03/2005	..J..
				Dexametasona	12	MG/24H	04/03/2005	11/03/2005
No	ESPASTICIDAD 001 0102	08/11/2002	02/02/2004	Amitriptilina	12.5	MG/DÍA	28/04/2003	13/10/2003
				Carbamazepina	200	MG/DÍA	28/04/2003	13/10/2003
				Gabapentina	1800	MG/DIA	13/10/2003	24/11/2003
				Topiramato	200	MG/DÍA	24/11/2003	18/02/2004
	ESPASTICIDAD 001 0103	14/02/1995	09/02/2004	Escitalopram	10	MG/DIA	02/11/2004	16/05/2005
				Lorazepam	1	MG	16/05/2005	..J..
				Venlafaxina	75		16/05/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0104	03/12/1999	26/01/2004	Metilprednisolona	1	G/24HX3D	05/11/2003	07/11/2003
				Prednisona	60	MG/24H	08/11/2003	08/12/2003
	ESPASTICIDAD 001 0109	12/10/2002	02/02/2004	Metilprednisolona	1	G/24HX3D	15/09/2003	17/09/2003
				Prednisona	60	MG/DÍA	18/09/2003	18/10/2003
				Oxcarbaxepina	1200	MG/DÍA	17/11/2003	02/02/2004
	ESPASTICIDAD 001 0110	27/01/2003	20/03/2004	Furosemida	20	MG/DÍA	14/04/2003	..J..

IFN-β previo	Paciente	Diagnóstico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
				Valsartán	160	MG/DÍA	14/04/2003	..J..
				Ciprofloxacino	750	MG/12H	26/10/2005	07/11/2005
	ESPASTICIDAD 001 0111	..J../1990	16/03/2004	Dexametasona	16	MG	28/01/2004	08/02/2004
	ESPASTICIDAD 001 0112	23/07/2003	30/05/2004	Metilprednisolona	1	G/24H	16/03/2004	20/03/2004
				Metilprednisolona	1	G/24H	21/04/2004	23/04/2004
				Bromazepam	1.5	MG/DIA	10/05/2004	07/09/2005
				Cianocobalamina	1000	G/2VSEM	10/05/2004	..J..
				Metilprednisolona	1	G/24H	10/05/2004	12/05/2004
				Rabeprazol	20	MG/24H	10/05/2004	..J..
				Risperidona	0.5	MG/DIA	10/05/2004	07/09/2005
				Metilprednisolona	500	MG/24H	13/05/2004	14/05/2004
				Prednisona	60	MG	14/05/2004	..J..
				Citalopram	30	MG/DIA	10/09/2004	06/04/2005
				Diazepam	3.5	MG/8H	10/09/2004	06/04/2005
				Cianocobalamina	100	MG	10/05/2005	07/09/2005
				Escitalopram	10	MG/DIA	07/09/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0113	14/12/2001	06/05/2004	Atorvastatina			..J..	..J..
				Celecoxib			..J..	..J..
				Cloruro de potasio			..J..	..J..
				Furosemida	40	MG/DÍA	..J..	..J..
				Glimepirida	1	C/24H	..J..	..J..
				Miglitol			..J..	..J..
				Telmisartán			..J..	..J..
				Ácido acetilsalicílico	100	MG/DÍA	..J..	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0114	01/06/2003	03/05/2004	Bromazepam	1.5	MG/12H	02/06/2004	14/01/2005
				Paroxetina	10	MG/DIA	02/06/2004	14/01/2005
				Paracetamol			02/03/2005	09/03/2005
	ESPASTICIDAD 001 0118	03/06/2003	06/10/2004	Lorazepam	0.5	MG/24H	20/06/2005	..J..

IFN- β previo	Paciente	Diagnós- tico	Visita basal	Medicación	Dosis	Unidad	Fec. ini.	Fec. fin.
				Multivitamínicos con otros minerales, incl.	1	COMPRIMIDO	20/06/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 001 0122	10/08/1994	02/02/2005	Diazepam	10	MG/DÍA	..J..	..J..
				Omeprazol	20	MG/DÍA	..J..	..J..
				Sertralina	5	MG/DÍA	..J..	..J..
				Ácido valproico	300	MG/12H	..J..	21/02/2005
				Metilprednisolona	1	G/24H	04/10/2004	08/10/2004
				Ácido valproico	500	MG/12H	21/02/2005	..J..
	ESPASTICIDAD 002 0201	11/11/2002	24/06/2004	Sertralina	50	MG	../11/2001	..J..
				Amantadina	200	MG	../05/2004	..J..
				Amantadina	100	MG/12H	02/05/2004	..J..
				Topiramato	25	MG/12H	15/10/2004	13/01/2005
				Oxcarbaxepina	600	MG/12H	01/12/2004	01/06/2005
				Topiramato	1	C/12H	13/01/2005	..J..
				Sertralina	50	MG/24H	17/03/2005	..J..
				Oxcarbaxepina	300	MG/12H	01/06/2005	..J..

APÉNDICE 4

Listado 5. Brotes durante el estudio

IFN- β previo	Paciente	Fecha de Diagnóstico	Fecha Visita basal	N°	Descripción del brote														
					Fecha	Hospit.	Visual	Médula	Piramidal	Cerebelo	Sensorial	Vejiga/ Intestino	Mental	Recupera- ción total	EDSS	Trata- miento	Pauta oral		
Sí	ESPASTICIDAD 001 0105	2-11/10/1991	23/02/2004	1	20/05/2005	No	Sí										Sí	Metilprednisolona IV 1 gr 5 días	Sí
	ESPASTICIDAD 001 0107	14/10/1997	10/03/2004	1	21/06/2004	No					Sí						Sí	Metilprednisolona IV 1 gr 5 días	Sí
No	ESPASTICIDAD 001 0110	27/01/2003	20/03/2004	1	21/11/2005	No			Sí								Sí	Metilprednisolona IV 1 gr, 5 días	Sí

APÉNDICE 5

Listado 6. Aumento de espasticidad durante el estudio

IFN-β previo	Paciente	Visita	Medicación espasmolítica					Fecha de inicio			Fecha de Fin			
			Medicación	Cambio	Nombre	Dosis	Unidad	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	
Sí	ESPASTICIDAD 001 0107	Mes 12	No	No										
	ESPASTICIDAD 001 0123	Mes 12	Sí	Sí	Baclofeno	25	MG/24H	3	Feb	2006				
	ESPASTICIDAD 001 0124	Mes 12	Sí	Sí	Baclofeno	12.5	MG/8H	20	Feb	2006				
No	ESPASTICIDAD 001 0102	Mes 6	No	No										
	ESPASTICIDAD 002 0201	Mes 12	Sí	Sí	Baclofeno	10	MG/12H	13	Ene	2005				

APÉNDICE 6

Listado 7. Acontecimientos adversos

IFN-β previo	Paciente	Fecha de Diagnóstico	Fecha Visita basal	Sexo	Edad	SAE	Acontecimiento adverso	Severidad	Relación con el tto	Fecha Inicio	Fecha Fin	Resultado
Sí	ESPASTICIDAD 001 0115	.././1991	22/03/2004	Mujer	44	No	Bocio nodular tóxico	Moderada	No	29/04/2005	20/07/2005	Resuelto sin secuelas
						No	Eritema generalizado	Baja	No	15/06/2005	20/07/2005	Resuelto sin secuelas
						No	Masa en la extremidad superior	Baja	No	15/06/2005	20/07/2005	Resuelto sin secuelas
						No	Reacción adversa a fármacos	Baja	Sí	20/07/2005	28/09/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0116	10/06/1996	25/03/2004	Mujer	25	No	Astenia	Baja	No	22/12/2004	22/12/2004	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0119	10/12/2002	27/10/2004	Mujer	36	No	Convulsión de gran mal	Severa	No	20/08/2005	05/09/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0120	21/12/1996	20/12/2004	Mujer	45	No	Depresión	Baja	No	21/11/2005	13/02/2006	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0123	03/12/2002	21/02/2005	Mujer	19	No	Dolor en el lugar de punción	Baja	Sí	14/03/2005		Resuelto con secuelas
						Sí	Pielonefritis	Moderada	No	12/04/2005	18/04/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0124	../11/1995	14/03/2005	Mujer	41	No	Depresión	Baja	No	17/10/2005		No resuelto
						No	Trastorno obsesivo-compulsivo	Baja	No	17/10/2005		No resuelto
	ESPASTICIDAD 001 0125	03/12/1995	14/02/2005	Varón	53	No	Agorafobia	Moderada	No	17/05/2006	12/06/2006	Resuelto sin secuelas
No	ESPASTICIDAD 001 0103	14/02/1995	09/02/2004	Varón	28	No	Infección en el lugar de punción	Baja	Sí	01/07/2004	01/08/2004	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0109	12/10/2002	02/02/2004	Varón	35	No	Erupción cutánea tóxica	Baja	No	02/02/2004	16/02/2004	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0110	27/01/2003	20/03/2004	Mujer	46	No	Astenia	Baja	No	11/04/2004		No resuelto
						No	Malestar torácico	Baja	No	21/10/2005	07/11/2005	Resuelto sin secuelas
						No	Infección del tracto urinario	Baja	No	26/10/2005	07/11/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0111	.././1990	16/03/2004	Mujer	64	No	Astenia	Baja	No	05/05/2004		No resuelto
	ESPASTICIDAD 001 0112	23/07/2003	30/05/2004	Varón	37	No	Hipomanía	Baja	No	16/06/2004	07/09/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0113	14/12/2001	06/05/2004	Mujer	58	No	Cefalea	Baja	No	16/07/2004	16/07/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Náuseas	Baja	No	16/07/2004	16/07/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Vómitos	Baja	No	16/07/2004	16/07/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Somnolencia	Baja	No	16/07/2004	16/07/2004	Resuelto sin secuelas
	ASTICIDAD 001 0114	01/06/2003	03/05/2004	Varón	23	No	Cefalea	Baja	Sí	02/06/2004	02/06/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Ansiedad	Baja	Sí	02/06/2004	02/06/2004	Resuelto sin secuelas

IFN- β previo	Paciente	Fecha de Diagnóstico	Fecha Visita basal	Sexo	Edad	SAE	Acontecimiento adverso	Severidad	Relación con el tto	Fecha Inicio	Fecha Fin	Resultado
	ESPASTICIDAD 001 0114	01/06/2003	03/05/2004	Varón	23	No	Somnolencia	Baja	No	16/07/2004	16/07/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Cefalea	Baja	Sí	02/06/2004	02/06/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Ansiedad	Baja	Sí	02/06/2004	02/06/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Migraña	Baja	Sí	02/06/2004	02/06/2004	Resuelto sin secuelas
						No	Reacción cutánea	Baja	Sí	14/01/2005	14/01/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0118	03/06/2003	06/10/2004	Mujer	33	Sí	Pirexia	Baja	No	02/03/2005	09/03/2005	Resuelto sin secuelas
	ESPASTICIDAD 001 0122	10/08/1994	02/02/2005	Mujer	49	No	Prurito en la zona de inyección	Baja	Sí	28/01/2005	20/06/2005	Resuelto sin secuelas
						No	Convulsión de gran mal	Moderada	No	21/02/2005	21/02/2005	Resuelto sin secuelas

ANEXO 9.

Resultados del estudio del capítulo 2.

1. ANALISIS DESCRIPTIVO

1.1. Pacientes incluidos.

Finalmente, el número de pacientes evaluables ha sido de 68:

		N	%
Pacientes incluidos	Evaluables	68	90,7
	No evaluables	7	9,3
Total		75	100,0

El análisis estadístico se ha realizado sobre los pacientes evaluables.

1.2 Datos demográficos

- **Edad:** (Calculada en el momento de la visita)

La edad media del paciente ha sido 41,7 años.

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Edad	41,7	9,5	40,6	20,8	60,1	35,2	48,3	68

- **Sexo**

El 29,4% de los pacientes es hombre.

		N	%
Sexo	Mujer	48	70,6
	Hombre	20	29,4
Total		68	100,0

- **Raza**

El 97,1% de los pacientes es de raza caucásica.

		N	%
Raza	Caucásica	66	97,1
	Árabe	2	2,9
Total		68	100,0

1.3 Historia de la esclerosis múltiple

- **Antecedentes familiares de EM.**

El 5,9% de los pacientes tiene antecedentes familiares de EM.

		N	%
Antecedentes familiares de EM	No	64	94,1
	Sí	4	5,9
Total		68	100,0

- **Número de pacientes que indican presentar un primer y un segundo brote.**

Todos los pacientes han presentado al menos 1 brote de EM.

		N	%
Primer brote EM	No	0	0,0
	Sí	68	100,0
	Total	68	100,0
Segundo brote EM	No	1	1,5
	Sí	67	98,5
	Total	68	100,0

- **Primer brote EM**

Se muestran los resultados de la escala EDSS en el primer brote.

Primer brote	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
EDSS	2,0	0,9	2,0	0,0	4,0	1,0	2,5	47

Primer brote		N	%
EEDS	0-3: Incapacidad mínima	44	93,6
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	3	6,4
Total		47	100,0

Se describe el tratamiento recibido para el primer brote de EM.

Primer brote		N	%
Recibe tratamiento brote agudo	No	23	33,8
	Sí	37	54,4
	No disponible	8	11,8
	Total	68	100,0
Tratamiento brote agudo	Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	23 ^(a)	62,2
	Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	12 ^(b)	32,4
	Otro	2	5,4
	Total	37	100,0

Primer brote		N	%
^(a) Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	Seguido de pauta oral	10	43,5
	Sin pauta oral	13	56,5
	Total	23	100,0
^(b) Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	Seguido de pauta oral	8	66,7
	Sin pauta oral	4	33,3
	Total	12	100,0

- **Segundo brote EM**

Se muestran los resultados de la escala EDSS en el segundo brote.

Segundo brote	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
EDSS	2,4	0,9	2,5	1,0	4,0	2,0	3,0	48

Segundo brote		N	%
EEDS	0-3: Incapacidad mínima	40	83,3
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	8	16,7
Total		48	100,0

Se describe el tratamiento recibido para el segundo brote de EM.

Segundo brote		N	%
Recibe tratamiento brote agudo	No	14	20,9
	Sí	42	62,7
	No disponible	11	16,4
	Total	67	100,0
Tratamiento brote agudo	Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	33 ^(a)	78,6
	Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	8 ^(b)	19,0
	Otro	1	2,4
	Total	42	100,0

Segundo brote		N	%
^(a) Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	Seguido de pauta oral	11	33,3
	Sin pauta oral	22	66,7
	Total	33	100,0
^(b) Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	Seguido de pauta oral	5	62,5
	Sin pauta oral	3	37,5
	Total	8	100,0

- **Tiempo desde el diagnóstico de EM**

Definido como el tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico de EM, hasta el inicio del tratamiento con acetato de glatirámico. El tiempo medio transcurrido ha sido de 7,6 años.

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Tiempo Dx - AG (años)	7,6	5,7	7,2	0,1	22,8	2,0	11,8	63

Tres pacientes no tienen fecha de Dx y 2 pacientes tienen fecha de Dx posterior a fecha de inicio de AG

- **Nº de brotes desde la fecha de diagnóstico**

El número medio de brotes desde la fecha de diagnóstico ha sido de 4,1.

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Nº de brotes desde la fecha de Dx	4,1	3,4	3,0	1,0	20,0	2,0	6,0	56

- **Último brote (tras el diagnóstico)**

Se describe el tratamiento recibido en el último brote.

		N	%
Último brote tras el Dx	No	8	11,8
	Sí	60	88,2
Total		68	100,0

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Tiempo desde Dx hasta último brote (años)	7,0	5,4	6,4	0,2	22,6	2,4	10,1	51

4 pacientes no tienen fecha de último brote,

Último brote		N	%
Tratamiento brote agudo	Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	34 ^(a)	56,7
	Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	19 ^(b)	31,7
	Otro	7	11,7
	Total	60	100,0

Último brote		N	%
^(a) Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	Seguido de pauta oral	16	47,1
	Sin pauta oral	18	52,9
	Total	34	100,0
^(b) Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	Seguido de pauta oral	3	15,8
	Sin pauta oral	16	84,2
	Total	19	100,0

Síntomas de la EM y tratamiento

Todos los pacientes han presentado al menos un síntoma de la EM.

	N	% (*)
Fatiga	54	79,4
Ataxia y temblor	13	19,1
Manifestaciones paroxísticas	7	10,3
Trastornos cognitivos	8	11,8
Dolor	19	27,9
Trastornos urológicos	25	36,8
Disfunción sexual (**)	6	8,8
Otro	12	17,6

(*) Respuesta múltiple. Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(**) Cinco hombres y una mujer.

Tratamientos recibidos para cada síntoma.

Fatiga		N	%
Tratamiento	Amantadina	12	22,2
	Inhibidores recaptación serotonina	7	13,0
	Modafinilo	1	1,9
	Otro	2	3,7
	No Disponible	5	9,3
	No Tto	27	50,0
	Total	54	100,0
Resolución	Sí	12	22,2
	No	38	70,4
	No disponible	4	7,4
	Total	54	100,0

Ataxia y temblor		N	%
Tratamiento	Propanolol	1	7,7
	Primidona	1	7,7
	Otro	3	23,1
	No Tto	8	61,5
	Total	13	100,0
Resolución	Sí	3	23,1
	No	9	69,2
	No disponible	1	7,7
	Total	13	100,0

Manifestaciones paroxísticas		N	%
Tipo de manifestaciones	Dolor	3	42,9
	Trastorno sensibilidad	1	14,3
	Trastorno motor	1	14,3
	Trastornos coordinación	2	28,6
	Total	7	100,0
Tratamiento	Carbamazepina	1	14,3
	Baclofeno	1	14,3
	Otro	3	42,9
	No Disponible	1	14,3
	No Tto	1	14,3
	Total	7	100,0
Resolución	Sí	4	57,1
	No	3	42,9
	Total	7	100,0

Trastornos cognitivos		N	%
Tratamiento	No Disponible	1	12,5
	No Tto	7	87,5
	Total	8	100,0
Resolución	No	7	87,5
	No disponible	1	12,5
	Total	8	100,0

Dolor		N	%
Tratamiento	Analgésicos	5	26,3
	Amitriptilina	3	15,8
	Antiepilépticos	8	42,1
	Otro	1	5,3
	No Tto	2	10,5
	Total	19	100,0
Resolución	Sí	8	42,1
	No	11	57,9
	Total	19	100,0

Trastornos urológicos		N	%
Tratamiento	Otro	7	28,0
	No Disponible	5	20,0
	No Tto	13	52,0
	Total	25	100,0
Resolución	Sí	11	44,0
	No	12	48,0
	No disponible	2	8,0
	Total	25	100,0

Disfunción sexual		N	%
Tratamiento (Hombres)	Inhib. Fosfodiesterasa 5	2	40,0
	Otro	1	20,0
	No Disponible	1	20,0
	No Tto	1	20,0
	Total	5	100,0
Tratamiento (Mujeres)	No Tto	1	100,0
	Total	1	100,0
Resolución	Sí	3	50,0
	No	3	50,0
	Total	6	100,0

1.5 Tratamiento previo para la EM

- Tipos de tratamiento previo

Se muestran los tipos de tratamiento previo recibido por los pacientes.

	N	% (*)
IFN B 1a IM (Avonex®)	28	41,2
IFN B 1a SC (Rebif®)	29	42,6
IFN B 1b (Betaferon®)	22	32,4

(*) Respuesta múltiple. Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

Se muestra la duración de los tratamientos recibidos por los pacientes.

Duración (años)	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
IFN B 1a IM (Avonex®)	2,7	2,5	2,0	0,022	10,2	1,0	3,6	28
IFN B 1a SC (Rebif®)	3,5	3,3	2,0	0,255	10,4	0,9	6,6	29
IFN B 1b (Betaferon®)	4,4	3,6	3,6	0,022	10,9	1,1	8,2	22

Motivo del cambio	N	%
IFN B 1a IM (Avonex®)	Reacción Adversa	42,9
	Falta de respuesta	53,6
	Otros	3,6
	Total	100,0
IFN B 1a SC (Rebif®)	Reacción Adversa	65,5
	Falta de respuesta	34,5
	Total	100,0
IFN B 1b (Betaferon®)	Reacción Adversa	59,1
	Falta de respuesta	31,8
	Otros	9,1
	Total	100,0

- **Reacciones adversas en el tratamiento previo**

IFN B 1a IM (Avonex®)	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Fiebre	4	5,9	33,3
Reacción local	1	1,5	8,3
Síntoma pseudogripal	9	13,2	75,0
Ab neutralizantes	0	0,0	0,0
Otra	4	5,9	33,3

Respuesta múltiple.

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han registrado reacciones adversas como motivo del cambio (N=12).

IFN B 1a SC (Rebif®)	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Fiebre	3	4,4	15,8
Reacción local	3	4,4	15,8
Síntoma pseudogripal	10	14,7	52,6
Ab neutralizantes	1	1,5	5,3
Otra	8	11,8	42,1

Respuesta múltiple.

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han registrado reacciones adversas como motivo del cambio (N=19).

IFN B 1b (Betaferon®)	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Fiebre	1	1,5	7,7
Reacción local	4	5,9	30,8
Síntoma pseudogripal	6	8,8	46,2
Ab neutralizantes	0	0,0	0,0
Otra	6	8,8	46,2

Respuesta múltiple.

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han registrado reacciones adversas como motivo del cambio (N=13).

2. EVALUACION DEL NÚMERO DE BROTES

Tres pacientes han referido algún brote en la visita del mes 3, y cuatro pacientes lo han referido en la visita del Mes 6.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Refirió el paciente algún brote	No	65	95,6	64	94,1
	Sí	3	4,4	4	5,9
	Total	68	100,0	68	100,0
Nº de brotes	1	3	100,0	4	100,0
	Total	3	100,0	4	100,0

Un total de 7 pacientes han referido algún brote en cualquiera de las visitas (Mes 3 o Mes 6).

		N	%
Refirió el paciente algún brote en las visitas Mes 3 o Mes 6	No	61	89,7
	Sí	7	10,3
	Total	68	100,0
Nº de brotes en total en las visitas Mes 3 o Mes 6	1	7	100,0
	Total	7	100,0

Para cada uno de los brotes presentados por los pacientes, se ha descrito:

		N	%	
Hospitalización	No	6	85,7	
	Sin dato	1	14,3	
Total		7	100,0	
Sistemas afectados en el brote		N	% (1)	% (2)
Motora		3	4,4	42,9
Sensorial		2	2,9	28,6
Cerebelo		1	1,5	14,3
Médula		0	0,0	0,0
Mental		0	0,0	0,0
Visual		1	1,5	14,3
Vejiga/Intestino		1	1,5	14,3
Piramidal		1	1,5	14,3

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han referido algún brote en cualquiera de las visitas (N=7).

		N	%	
Recuperación total	No	3	42,9	
	Sí	4	57,1	
Total		7	100,0	

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
EDSS intrabrote	4,4	1,2	4,3	3,0	6,0	3,4	5,6	6

		N	%	
Tratamiento del brote	Sí	7	100,0	
	Total	7	100,0	
Tratamiento del brote	Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días ^(a)	6	85,7	
	Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días ^(b)	1	14,3	
	Total	7	100,0	
^(a) Metilprednisolona 1gr IV durante 5 días	Seguido de pauta oral	2	33,3	
	Sin pauta oral	4	66,7	
	Total	6	100,0	
^(b) Metilprednisolona 1gr IV durante 3 días	Sin pauta oral	1	100,0	
	Total	1	100,0	

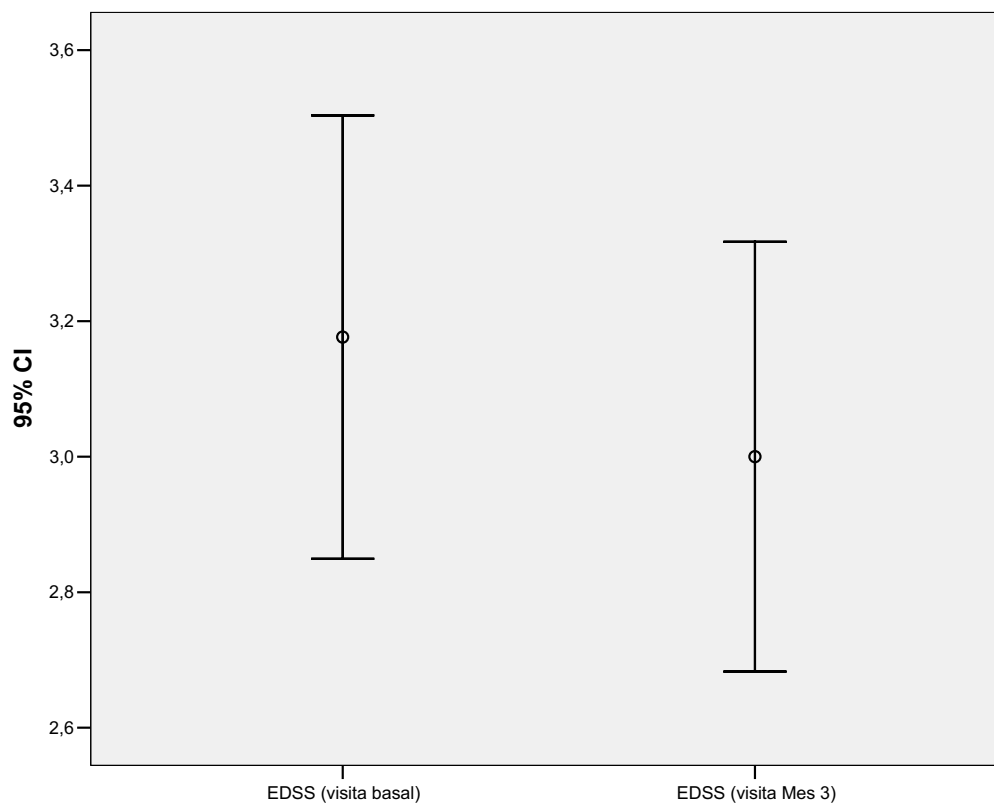
3. EVALUACION DE LA DISCAPACIDAD

- **Visita basal VS Mes 3**

Para evaluar los cambios entre las visitas, se ha realizado la comparación de la escala EDSS entre ambas visitas (basal y mes 3) y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Escala EDSS	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	3,2	1,4	3,0	0,5	5,5	2,0	4,0	68
Visita Mes 3	3,0	1,3	3,0	1,0	6,0	2,0	4,0	68
p-valor (*)	<0,05							

(*) T-test para muestras dependientes o relacionadas.



Se muestra la puntuación de la escala EDSS.

Escala EDSS		N	%
Visita basal	0-3: Incapacidad mínima	39	57,4
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	29	42,6
	Total	68	100,0
Visita Mes 3	0-3: Incapacidad mínima	46	67,6
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	21	30,9
	≥ 6: Incapacidad grave	1	1,5
	Total	68	100,0

Se ha producido un cambio estadísticamente significativo en la puntuación de la escala EDSS entre las visitas basal y mes 3.

Escala EDSS		Visita Mes 3						Total	
		0 - 3		3,5 - 5,5		≥ 6			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Visita basal	0 - 3	39	57,4	0	0,0	0	0,0	39	57,4
	3,5 - 5,5	7	10,3	21	30,9	1	1,5	29	42,6
	≥ 6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Total	46	67,6	21	30,9	1	1,5	68	100,0
p-valor (*)		<0,05							

(*) Test de Homogeneidad marginal.

A continuación, se define “**cambio**”, como la diferencia en valor absoluto de la puntuación EDSS entre la visita del mes 3 y la visita basal. El 14,7% de los pacientes ha registrado un cambio en la escala ≥ 1 .

		N	%
Cambio ($ \Delta \geq 1$)	No	58	85,3
	Sí	10	14,7
Total		68	100,0

Donde: $\Delta = EDSS_{\text{basal}} - EDSS_{\text{Mes 3}}$

- **Visita basal VS Mes 6**

Para evaluar los cambios entre las visitas, se ha realizado la comparación de la escala EDSS entre ambas visitas (basal y mes 6) y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Escala EDSS	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	3,2	1,4	3,0	0,5	5,5	2,0	4,0	68
Visita Mes 6	3,0	1,4	3,0	1,0	7,5	2,0	4,0	68
p-valor (*)	0,385							

(*) T-test para muestras dependientes o relacionadas.



Se muestra la puntuación de la escala EDSS.

Escala EDSS		N	%
Visita basal	0-3: Incapacidad mínima	39	57,4
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	29	42,6
	Total	68	100,0
Visita Mes 6	0-3: Incapacidad mínima	45	66,2
	3,5-5,5: Incapacidad moderada sin necesidad del uso de ayuda	20	29,4
	≥ 6: Incapacidad grave	3	4,4
	Total	68	100,0

No se ha producido un cambio estadísticamente significativo en la puntuación de la escala EDSS entre las visitas basal y mes 6.

Escala EDSS		Visita Mes 6						Total	
		0 - 3		3,5 - 5,5		≥ 6			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Visita basal	0 - 3	35	51,5	3	4,4	1	1,5	39	57,4
	3,5 - 5,5	10	14,7	17	25,0	2	2,9	29	42,6
	≥ 6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Total	45	66,2	20	29,4	3	4,4	68	100,0
p-valor (*)		0,491							

(*) Test de Homogeneidad marginal.

A continuación se define “**cambio**”, como la diferencia en valor absoluto de la puntuación EDSS entre la visita del mes 6 y la visita basal. El 33,8% de los pacientes ha registrado un cambio en la escala ≥ 1 .

		N	%
Cambio ($ \Delta \geq 1$)	No	45	66,2
	Sí	23	33,8
Total		68	100,0

Donde: $\Delta = EDSS_{\text{basal}} - EDSS_{\text{Mes 6}}$

4. EVALUACION DE LA ESPASTICIDAD.

4.1. Escala de frecuencia de espasmos de PENN

Se describe a continuación la escala de frecuencia de espasmos para cada una de las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

Escala de frecuencia de espasmos PENN		N	%
Visita basal	0-1	35	51,5
	2-5	24	35,3
	6-9	5	7,4
	10 o mas	4	5,9
	Total	68	100,0
Visita Mes 3	0-1	47	70,1
	2-5	16	23,9
	6-9	4	6,0
	Total	67	100,0
Visita Mes 6	0-1	53	80,3
	2-5	10	15,2
	6-9	2	3,0
	10 o mas	1	1,5
	Total	66	100,0

Se ha producido un cambio estadísticamente significativo en la puntuación de la escala PENN entre las visitas basal y mes 3.

Escala PENN		Visita Mes 3						Total	
		0-1		2-5		6-9			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Visita basal	0-1	33	49,3	1	1,5	0	0,0	34	50,7
	2-5	12	17,9	12	17,9	0	0,0	24	35,8
	6-9	1	1,5	3	4,5	1	1,5	5	7,5
	10 o mas	1	1,5	0	0,0	3	4,5	4	6,0
	Total	47	70,1	16	23,9	4	6,0	67	100,0
p-valor (*)		<0,05							

(*) Test de Homogeneidad marginal.

No se ha producido un cambio estadísticamente significativo en la puntuación de la escala PENN entre las visitas basal y mes 6.

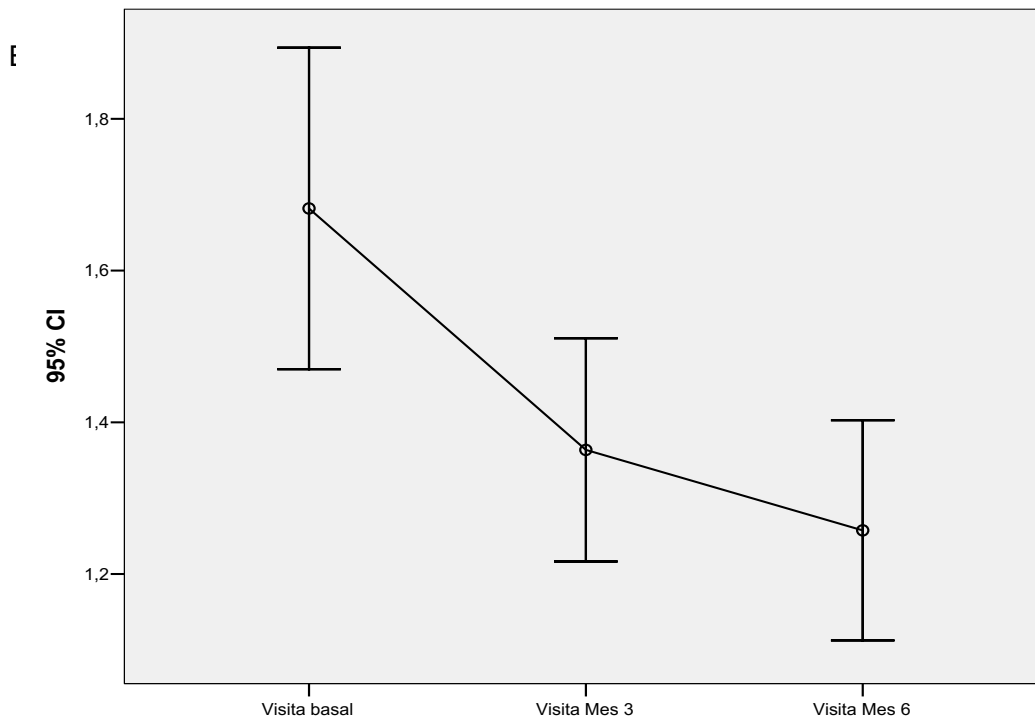
Escala PENN		Visita Mes 6								Total	
		0-1		2-5		6-9		10 o mas			
		N	%	N	%	N	%			N	%
Visita basal	0-1	30	45,5	3	4,5	1	1,5	0	0,0	34	51,5
	2-5	16	24,2	7	10,6	0	0,0	0	0,0	23	34,8
	6-9	4	6,1	0	0,0	1	1,5	0	0,0	5	7,6
	10 o mas	3	4,5	0	0,0	0	0,0	1	1,5	4	6,1
	Total	53	80,3	10	15,2	2	3,0	1	1,5	66	100,0
p-valor (*)		0,491									

(*) Test de Homogeneidad marginal.

Adicionalmente se ha realizado un modelo lineal general de los valores de la escala de frecuencia PENN para evaluar los cambios entre las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

Escala PENN	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	1,682	0,862	1,0	1,0	4,0	1,0	2,0	66
Visita Mes 3	1,364	0,598	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	66
Visita Mes 6	1,258	0,590	1,0	1,0	4,0	1,0	1,0	66
p-valor	<0,01							

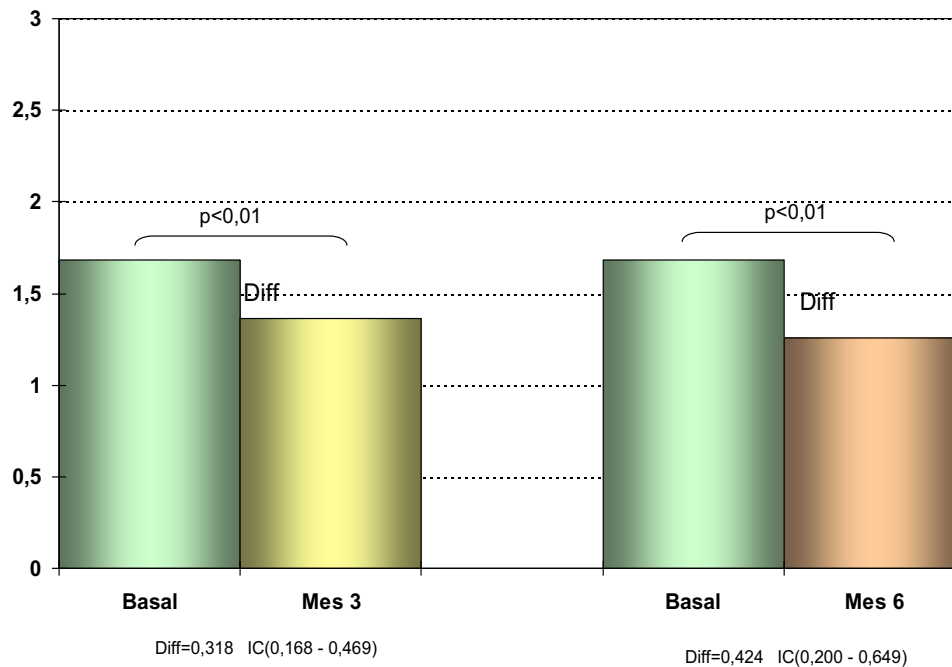
Donde: 1="0-1 espasmos"; 2="2-5"; 3="6-9"; 4="10 o más espasmos".



Modelo lineal general.

Escala PENN		Diferencia de medias	Error Estándar	p-valor	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Visita basal	Visita basal					
	Visita Mes 3	0,318	0,075	<0,01	0,168	0,469
	Visita Mes 6	0,424	0,112	<0,01	0,200	0,649
Visita Mes 3	Visita basal	-0,318	0,075	<0,01	-0,469	-0,168
	Visita Mes 3					
	Visita Mes 6	0,106	0,081	0,196	-0,056	0,268
Visita Mes 6	Visita basal	-0,424	0,112	<0,01	-0,649	-0,200
	Visita Mes 3	-0,106	0,081	0,196	-0,268	0,056
	Visita Mes 6					

Escala PENN

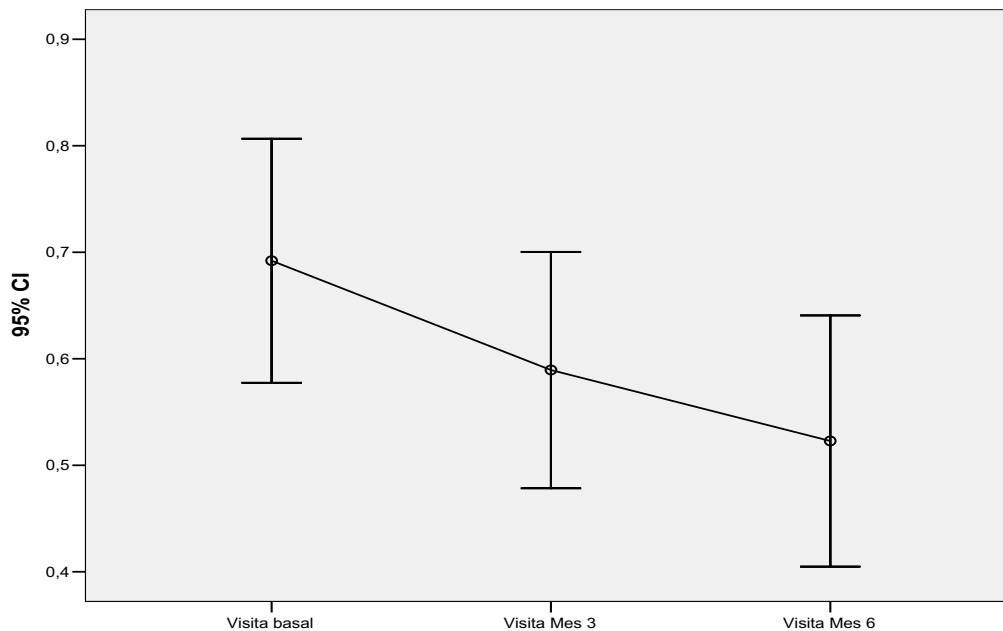


4.2. Escala de ASHWORTH modificada

- Puntuación media final

Se ha realizado un modelo lineal general de los valores de la puntuación media final de la escala de ASHWORTH para evaluar los cambios entre las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

Puntuación media final escala ASHWORTH	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	0,7	0,5	0,6	0,0	2,2	0,4	1,1	68
Visita Mes 3	0,6	0,5	0,5	0,0	2,1	0,2	0,8	68
Visita Mes 6	0,5	0,5	0,5	0,0	2,4	0,2	0,7	68
p-valor	<0,01							

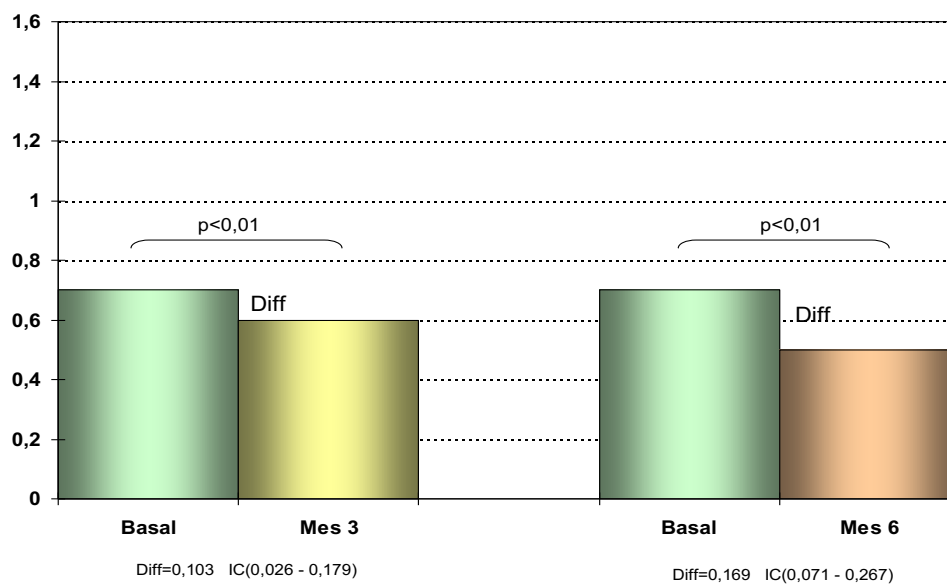


Existen diferencias estadísticamente significativas entre las visitas ($p < 0,01$).

Modelo lineal general.

Puntuación media final escala ASHWORTH		Diferencia de medias	Error Estándar	p-valor	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Visita basal	Visita basal					
	Visita Mes 3	0,103	0,038	<0,01	0,026	0,179
	Visita Mes 6	0,169	0,049	<0,01	0,071	0,267
Visita Mes 3	Visita basal	-0,103	0,038	<0,01	-0,179	-0,026
	Visita Mes 3					
	Visita Mes 6	0,067	0,033	<0,05	0,001	0,132
Visita Mes 6	Visita basal	-0,169	0,049	<0,01	-0,267	-0,071
	Visita Mes 3	-0,067	0,033	<0,05	-0,132	-0,001
	Visita Mes 6					

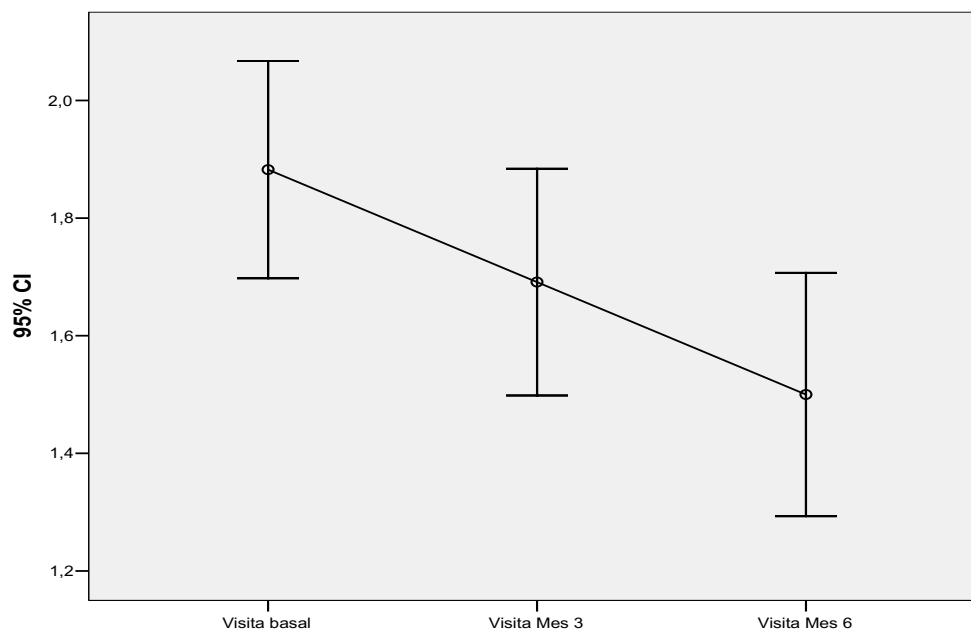
Escala ASHWORTH (Puntuación media final)



- **Puntuación más alta obtenida**

Se ha realizado un modelo lineal general de los valores de la puntuación más alta obtenida de la escala ASHWORTH para evaluar los cambios entre las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

Puntuación más alta obtenida escala ASHWORTH	Media	D.T.	Media na	Mínim o	Máxim o	Q1	Q3	N
Visita basal	1,9	0,8	2,0	0,0	4,0	1,0	2,0	68
Visita Mes 3	1,7	0,8	2,0	0,0	4,0	1,0	2,0	68
Visita Mes 6	1,5	0,9	1,0	0,0	4,0	1,0	2,0	68
p-valor	<0,01							

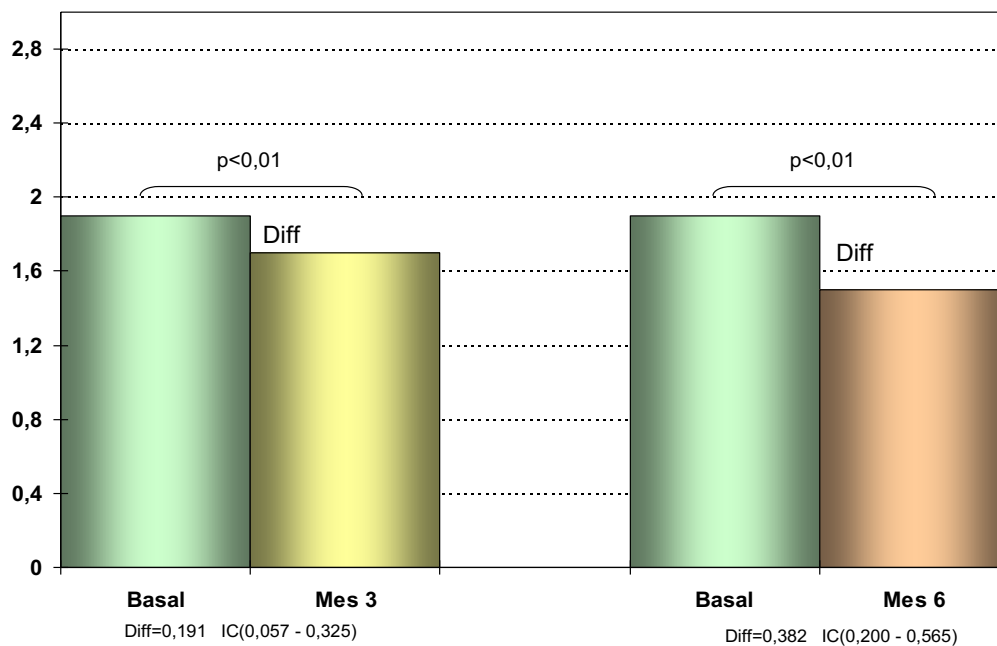


Existen diferencias estadísticamente significativas entre las visitas ($p < 0,01$).

Modelo lineal general.

Puntuación más alta obtenida escala ASHWORTH		Diferencia de medias	Error Estándar	p-valor	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Visita basal	Visita basal					
	Visita Mes 3	0,191	0,067	<0,01	0,057	0,325
	Visita Mes 6	0,382	0,091	<0,01	0,200	0,565
Visita Mes 3	Visita basal	-0,191	0,067	<0,01	-0,325	-0,057
	Visita Mes 3					
	Visita Mes 6	0,191	0,073	<0,05	0,045	0,338
Visita Mes 6	Visita basal	-0,382	0,091	<0,01	-0,565	-0,200
	Visita Mes 3	-0,191	0,073	<0,05	-0,338	-0,045
	Visita Mes 6					

Escala ASHWORTH (Puntuación más alta)



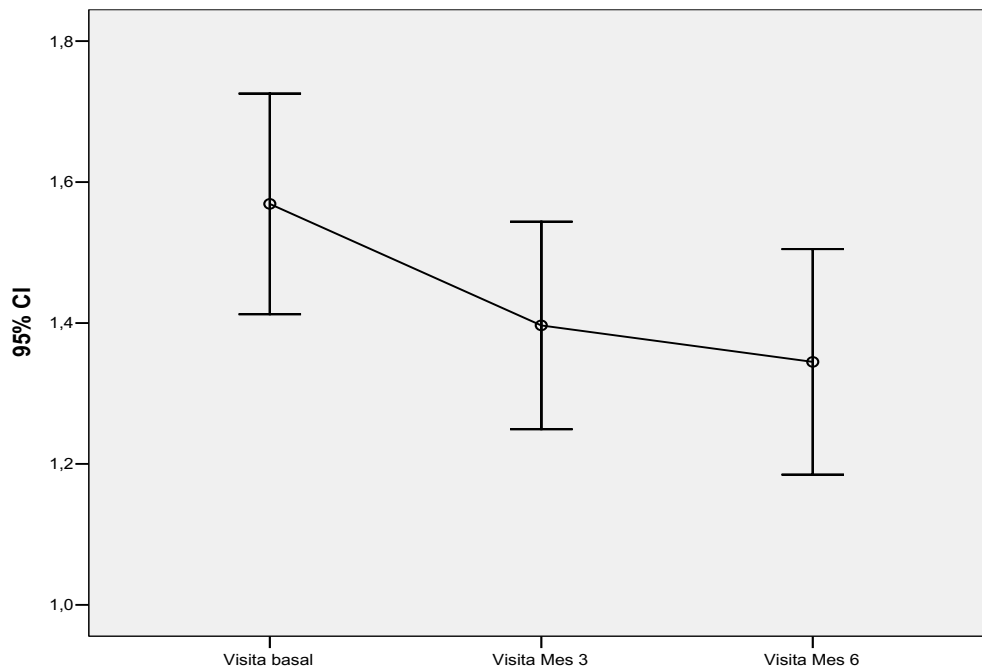
4.3. Escala del tono aductor

Se muestra la puntuación escala del tono aductor.

Puntuación escala del Tono aductor	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	1,6	0,6	2,0	1,0	3,0	1,0	2,0	62
Visita Mes 3	1,5	0,6	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	60
Visita Mes 6	1,3	0,6	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	59

Se ha realizado un modelo lineal general de los valores de la puntuación escala del tono aductor para evaluar los cambios entre las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

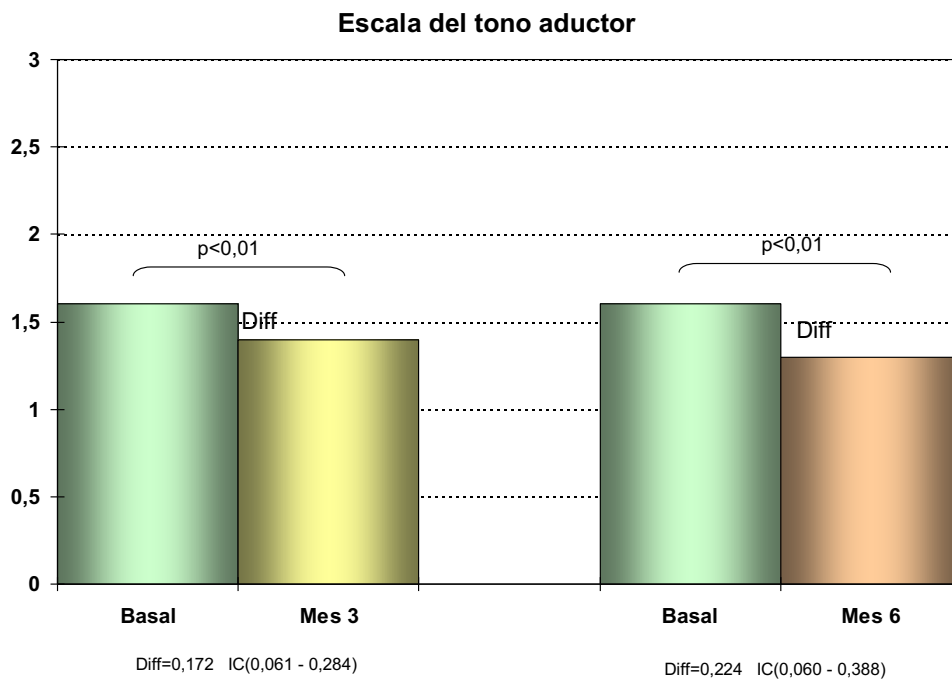
Puntuación escala del Tono aductor	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	1,6	0,6	2,0	1,0	3,0	1,0	2,0	58
Visita Mes 3	1,4	0,6	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	58
Visita Mes 6	1,3	0,6	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	58
p-valor	<0,01							



Existen diferencias estadísticamente significativas entre las visitas ($p < 0,01$).

A continuación se presenta el modelo lineal general.

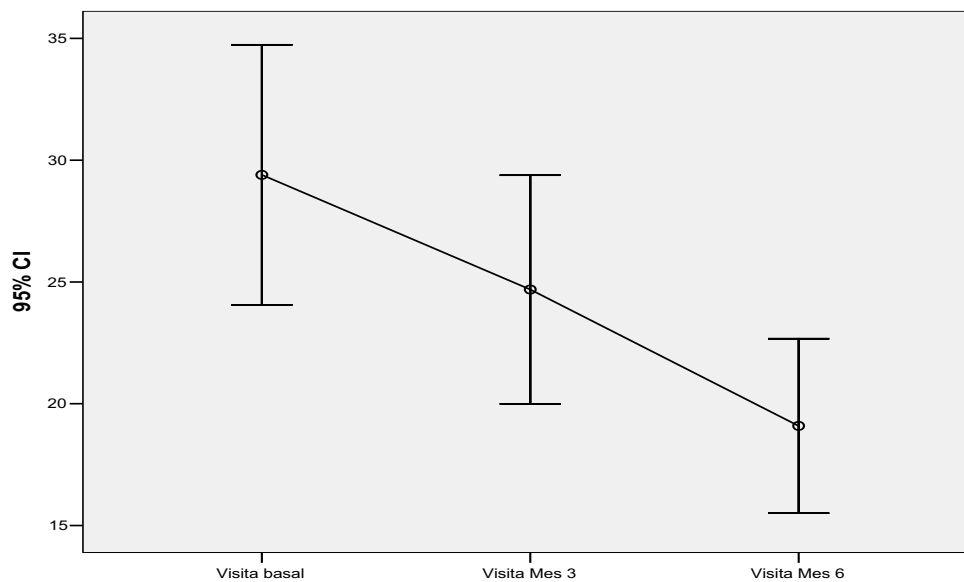
Puntuación escala del Tono aductor		Diferencia de medias	Error Estándar	p-valor	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Visita basal	Visita basal					
	Visita Mes 3	0,172(*)	0,056	<0,01	0,061	0,284
	Visita Mes 6	0,224(*)	0,082	<0,01	0,060	0,388
Visita Mes 3	Visita basal	-0,172(*)	0,056	<0,01	-0,284	-0,061
	Visita Mes 3					
	Visita Mes 6	0,052	0,083	0,536	-0,115	0,218
Visita Mes 6	Visita basal	-0,224(*)	0,082	<0,01	-0,388	-0,060
	Visita Mes 3	-0,052	0,083	0,536	-0,218	0,115
	Visita Mes 6					



4.4. Escala global del dolor

Se ha realizado un modelo lineal general de los valores de la puntuación de la escala global del dolor para evaluar los cambios entre las visitas (visita basal, mes 3 y mes 6).

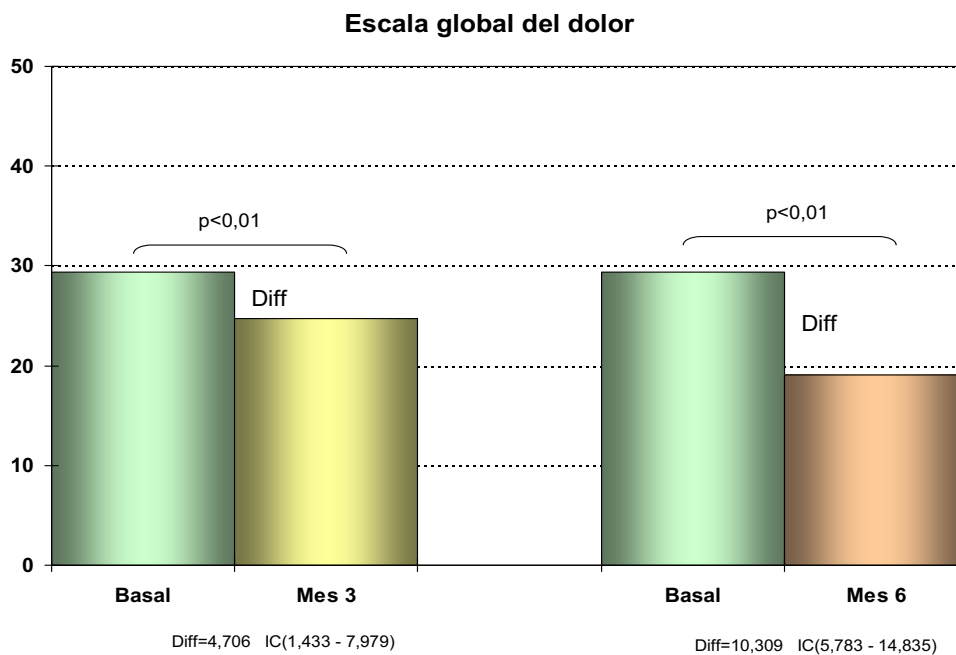
Escala global del dolor	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita basal	29,4	22,1	28,0	0,0	100,0	10,3	40,8	68
Visita Mes 3	24,7	19,4	22,0	0,0	80,0	9,0	34,8	68
Visita Mes 6	19,1	14,8	19,0	0,0	66,0	9,3	29,0	68
p-valor	<0,01							



Existen diferencias estadísticamente significativas entre las visitas ($p < 0,01$).

Modelo lineal general.

Escala global del dolor		Diferencia de medias	Error Estándar	p-valor	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Visita basal	Visita basal					
	Visita Mes 3	4,706	1,640	<0,01	1,433	7,979
	Visita Mes 6	10,309	2,268	<0,01	5,783	14,835
Visita Mes 3	Visita basal	-4,706	1,640	<0,01	-7,979	-1,433
	Visita Mes 3					
	Visita Mes 6	5,603	2,009	<0,01	1,594	9,612
Visita Mes 6	Visita basal	-10,309	2,268	<0,01	-14,835	-5,783
	Visita Mes 3	-5,603	2,009	<0,01	-9,612	-1,594
	Visita Mes 6					



- Refirió espasticidad en las visitas del Mes 3 y Mes 6.

No se ha producido un cambio estadísticamente significativo sobre la presencia de espasticidad entre la visita Mes 3 y mes 6.

Refirió espasticidad desde la última visita		Visita Mes 6				Total	
		No		Sí			
		N	%	N	%	N	%
Visita Mes 3	No	27	39,7	8	11,8	35	51,5
	Sí	17	25,0	16	23,5	33	48,5
	Total	44	64,7	24	35,3	68	100,0
p-valor (*)		0,108					

(*) Test de Mc Nemar.

5. TRATAMIENTO ANTIESPASTICO

Visita basal

El 36,8% de los pacientes ha recibido tratamiento antiespástico.

		N	%
Ha recibido tto antiespástico en visita basal o últimos 6 meses	No	43	63,2
	Sí	25	36,8
Total		68	100,0

Tratamiento antiespástico recibido.

	N	% (1)	% (2)
Baclofeno	16	23,5	64,0
Tizanidina	2	2,9	8,0
Benzodiacepina ^(a)	8	11,8	32,0
Gabapentina	2	2,9	8,0
Dantroleno	0	0,0	0,0
Toxina botulínica	1	1,5	4,0

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han recibido tratamiento antiespástico (N=25).

		N	%
^(a) Tipo de Benzodiacepina	Diazepam	1	12,5
	Clonazepam	4	50,0
	Lorazepam	1	12,5
	Otra	2	25,0
Total		8	100,0

Mes 3 / Mes 6

El 2,9% de los pacientes ha modificado el tratamiento antiespástico en el mes 3, y el 8,8% lo modificaron en el mes 6.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%		
Se modificó el tratamiento antiespástico desde la última visita	No	66	97,1	60	88,2
	Sí	2 ^(a)	2,9	6 ^(b)	8,8
	No disponible	0	0,0	2	2,9
Total		68	100,0	68	100,0

Tratamiento antiespástico recibido.

	Mes 3			Mes 6		
	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Baclofeno	1	1,5	50,0	3	4,4	50,0
Tizanidina	0	0,0	0,0	1	1,5	16,7
Benzodiacepina ^(a)	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Gabapentina	0	0,0	0,0	2	2,9	33,3
Dantroleno	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Toxina botulínica	1	1,5	50,0	0	0,0	0,0

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han recibido tratamiento antiespástico (Mes 3=2 y Mes 6=6).

6. TRATAMIENTO CONCOMITANTE NO ANTIESPASTICO

Visita basal

El 32,4% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento concomitante en la visita basal.

		N	%
Tratamiento concomitante	No	46	67,6
	Sí	22	32,4
Total		68	100,0

Tratamiento no antiespástico recibido por los pacientes.

	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Antihipertensivos	3	4,4	13,6
Hipolipemiantes	4	5,9	18,2
Inmunosupresores	1	1,5	4,5
Otros	16	23,5	72,7

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han recibido tratamiento no antiespástico (N=22).

Mes 3 / Mes 6

El 5,9% de los pacientes ha modificado el tratamiento concomitante no antiespástico en la visita del mes 3, mientras que en la visita del mes 6 un 4,4%.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Tratamiento no antiespástico	No	64	94,1	64	94,1
	Sí	4	5,9	3	4,4
	No disponible	0	0,0	1	1,5
Total		68	100,0	68	100,0

Tratamiento no antiespástico recibido por los pacientes.

	Mes 3			Mes 6		
	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾	N	% ⁽¹⁾	% ⁽²⁾
Antihipertensivos	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Hipolipemiantes	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Inmunosupresores	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Otros	4	5,9	100,0	3	4,4	100,0

(1) Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=68).

(2) Porcentaje calculado sobre los pacientes que han recibido tratamiento no antiespástico (Mes 3=4 y Mes 6=3).

7. CUMPLIMIENTO

El 22,1% de los pacientes dejó de administrarse acetato de glatirámero en la visita del mes 3 y un 17,6% en el mes 6.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Dejo de administrarse acetato de glatirámero	No	53	77,9	56	82,4
	Sí	15	22,1	12	17,6
Total		68	100,0	68	100,0

Para los pacientes que dejaron de administrarse alguna dosis, se describe el número de dosis perdidas.

Nº de dosis perdidas	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita Mes 3	3,1	1,9	3,0	1,0	7,0	1,5	4,5	13
Visita Mes 6	5,3	8,8	2,0	1,0	30,0	2,0	4,3	10

Grado de cumplimiento en las visitas mes 3 y mes 6.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Grado de cumplimiento	Total (100% del tratamiento)	50	73,5	54	79,4
	Bueno (80-100%)	18	26,5	13	19,1
	Regular (50-80%)	0	0,0	1	1,5
Total		68	100,0	68	100,0

8. EVALUACION DEL IMPACTO DE LA EM SOBRE LA ACTIVIDAD LABORAL.

El 19,1% de los pacientes perdió días laborables en la visita del mes 3 y el 13,2% en la visita del mes 6.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Perdió días laborables durante los últimos tres meses	No	47	69,1	51	75,0
	Sí	13	19,1	9	13,2
	No Disponible	8	11,8	8	11,8
Total		68	100,0	68	100,0

Número de días laborables perdidos por visitas.

Nº de días laborables perdidos	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita mes 3	15,4	19,7	7,5	1,0	60,0	1,8	25,0	10
Visita mes 6	26,5	31,7	17,5	1,0	70,0	2,0	60,0	4

- **Causa**

A continuación, se muestra las causas de la pérdida de días laborables por visitas.

		Mes 3		Mes 6	
		N	%	N	%
Causa	Recaída de la enfermedad	1	7,7	1	11,1
	Síntomas de la espasticidad	5	38,5	0	0,0
	Otra	7	53,8	8	88,9
Total		13	100,0	9	100,0

Número de días laborables perdidos según la causa de la pérdida.

Nº de días laborables perdidos		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Visita mes 3	Síntomas de la espasticidad	15,4	15,4	10,0	2,0	40,0	3,5	30,0	5
	Otra	15,4	25,2	5,0	1,0	60,0	1,0	35,0	5
	Total	15,4	19,7	7,5	1,0	60,0	1,8	25,0	10 ^(a)
Visita mes 6	Otra	26,5	31,7	17,5	1,0	70,0	2,0	60,0	4 ^(b)

(a) Cinco pacientes perdieron días laborables por síntomas de espasticidad y los otros cinco por otras causas.

(b) Los cuatro pacientes perdieron días laborables por otras causas.

9. EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA.

Al 86,8% de los pacientes se le realizó el cuestionario MSQOL54 en la visita basal mientras que en la visita del mes 6 el porcentaje ha sido de 85,3%.

		Visita basal		Visita Mes 6	
		N	%	N	%
Se le realizó el cuestionario de calidad de vida MSQOL54	No	6	8,8	5	7,4
	Sí (*)	59	86,8	58	85,3
	No disponible	3	4,4	5	7,4
Total		68	100,0	68	100,0

(*) A 56 pacientes se les realizó el cuestionario en ambas visitas.

Estadística descriptiva para las diferentes dimensiones del cuestionario MSQOL54 en la visita basal.

Visita basal	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Salud física	43,8	25,3	40,0	0,0	100,0	25,0	55,0	59
Limitaciones de rol por problemas físicos	46,4	31,3	50,0	0,0	100,0	25,0	75,0	59
Limitaciones de rol por problemas emocionales	68,1	28,3	75,0	0,0	100,0	50,0	100,0	59
Dolor	65,1	23,7	70,0	0,0	100,0	46,7	85,0	59
Bienestar emocional	61,3	18,2	65,0	20,0	100,0	50,0	75,0	59
Energía	41,9	17,7	40,0	5,0	80,0	30,0	55,0	59
Percepción de la salud	41,9	17,7	40,0	5,0	80,0	30,0	55,0	59
Función Social	65,8	22,7	66,7	25,0	100,0	41,7	83,3	59
Función Cognitiva	61,5	24,0	62,5	12,5	100,0	43,8	81,3	59
Preocupación por la salud	51,3	22,0	50,0	0,0	100,0	37,5	68,8	59
Función sexual	78,3	25,1	83,4	8,3	100,0	66,7	100,0	59
Calidad de vida en general	51,1	11,9	50,0	26,7	86,7	45,0	56,0	59
Satisfacción con la función sexual	55,5	29,0	50,0	0,0	100,0	25,0	75,0	59
Cambios en la salud	38,1	20,9	25,0	0,0	100,0	25,0	50,0	59

Visita basal	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Componente físico	52,1	17,9	50,2	15,3	87,7	37,8	67,1	59
Componente Mental	59,7	16,7	58,9	28,2	91,4	47,2	75,2	59

Comparación de las dimensiones en ambas visitas.

		Media	D.T.	N	p-valor (*)
Salud física	Visita basal	45,7	24,5	56	<0,01
	Visita Mes 6	54,5	26,3	56	
Limitaciones de rol por problemas físicos	Visita basal	48,1	31,0	56	<0,01
	Visita Mes 6	62,2	28,5	56	
Limitaciones de rol por problemas emocionales	Visita basal	68,9	28,0	56	<0,05
	Visita Mes 6	76,9	27,4	56	
Dolor	Visita basal	64,2	23,8	56	<0,01
	Visita Mes 6	74,1	24,6	56	
Bienestar emocional	Visita basal	62,1	18,1	56	<0,05
	Visita Mes 6	67,8	17,8	56	
Energía	Visita basal	41,6	17,7	56	<0,01
	Visita Mes 6	52,1	18,2	56	
Percepción de la salud	Visita basal	41,6	17,7	56	<0,01
	Visita Mes 6	52,1	18,2	56	
Función Social	Visita basal	66,2	22,2	56	<0,01
	Visita Mes 6	74,9	20,2	56	
Función Cognitiva	Visita basal	62,5	24,2	56	<0,01
	Visita Mes 6	72,2	19,9	56	
Preocupación por la salud	Visita basal	52,2	21,4	56	<0,01
	Visita Mes 6	61,4	23,8	56	
Función sexual	Visita basal	78,4	24,4	56	0,934
	Visita Mes 6	78,7	25,6	56	
Calidad de vida en general	Visita basal	51,0	12,2	56	0,636
	Visita Mes 6	51,9	14,3	56	
Satisfacción con la función sexual	Visita basal	56,7	28,8	56	<0,05
	Visita Mes 6	66,5	30,3	56	
Cambios en la salud	Visita basal	38,8	21,3	56	<0,01
	Visita Mes 6	58,5	27,9	56	

(*) T-test para muestras dependientes o relacionadas.

		Media	D.T.	N	p-valor (*)
Componente físico	Visita basal	52,6	17,9	56	<0,01
	Visita Mes 6	62,0	18,2	56	
Componente Mental	Visita basal	60,4	16,5	56	<0,01
	Visita Mes 6	66,9	16,8	56	

(*) T-test para muestras dependientes o relacionadas.

Valoración del tamaño de efecto (d)

Fórmula de Cohen

$$d = \frac{\bar{X}_{\text{post-test}} - \bar{X}_{\text{pre-test}}}{\sigma_{\text{post-test}}}$$

	Visita basal		Visita Mes 6		d
	Media	D.T.	Media	D.T.	
Salud física	45,7	24,5	54,5	26,3	0,33
Limitaciones de rol por problemas físicos	48,1	31	62,2	28,5	0,49
Limitaciones de rol por problemas emocionales	68,9	28	76,9	27,4	0,29
Dolor	64,2	23,8	74,1	24,6	0,40
Bienestar emocional	62,1	18,1	67,8	17,8	0,32
Energía	41,6	17,7	52,1	18,2	0,58
Percepción de la salud	41,6	17,7	52,1	18,2	0,58
Función Social	66,2	22,2	74,9	20,2	0,43
Función Cognitiva	62,5	24,2	72,2	19,9	0,49
Preocupación por la salud	52,2	21,4	61,4	23,8	0,39
Función sexual	78,4	24,4	78,7	25,6	0,01
Calidad de vida en general	51	12,2	51,9	14,3	0,06
Satisfacción con la función sexual	56,7	28,8	66,5	30,3	0,32
Cambios en la salud	38,8	21,3	58,5	27,9	0,71

	Visita basal		Visita Mes 6		d
	Media	D.T.	Media	D.T.	
Componente físico	52,6	17,9	62	18,2	0,52
Componente Mental	60,4	16,5	66,9	16,8	0,39

10. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Acontecimientos adversos presentados por los pacientes.

		Visita Mes 3		Visita Mes 6	
		N	%	N	%
Presento algún acontecimiento adverso	No	64	94,1	65	95,6
	Sí (*)	3	4,4	3	4,4
	No disponible	1	1,5	0	0,0
Total		68	100,0	68	100,0

Solo un paciente ha descrito en detalle los acontecimientos adversos que ha presentado.

	nusuario	npac	AA Mes 3	AA Mes 6	AA	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa	Severidad	Relación con el fármaco	Acción en relación al fármaco	Desenlace
1	escala001	002	Sí	No								
2	escala013	001	Sí	No								
3	escala010	004	Sí	Sí								
4	escala040	001	No	Sí								
5	escala054	001	No	Sí	Aparición de adenopatías inguinales	20/04/2010		Sí	Leve	Posible	Interrupción temporal	No resuelto

11. EVALUACION DE LAS ESCALAS DE ESPASTICIDAD EN PACIENTES CON/SIN TRATAMIENTO ANTIESPASTICO EN LA VISITA BASAL.

1. 11.1. Escala PENN

Se describe a continuación la escala de frecuencia de espasmos para cada una de las visitas en pacientes con/sin tratamiento antiespástico en la visita basal.

Escala de frecuencia de espasmos PENN		Tratamiento antiespástico en visita basal			
		No		Sí	
		N	%	N	%
Visita basal	0-1	26	60,5	9	36,0
	2-5	11	25,6	13	52,0
	6-9	3	7,0	2	8,0
	10 o mas	3	7,0	1	4,0
	Total	43	100,0	25	100,0
	p-valor ⁽¹⁾	0,137			
Visita Mes 3	0-1	33	76,7	14	58,3
	2-5	8	18,6	8	33,3
	6-9	2	4,7	2	8,3
	Total	43	100,0	24	100,0
	p-valor ⁽¹⁾	0,312			
Visita Mes 6	0-1	39	92,9	14	58,3
	2-5	2	4,8	8	33,3
	6-9	1	2,4	1	4,2
	10 o mas	0	0,0	1	4,2
	Total	42	100,0	24	100,0
	p-valor ⁽¹⁾	<0,01			

(1) Estadístico Exacto de Fisher para significación exacta.

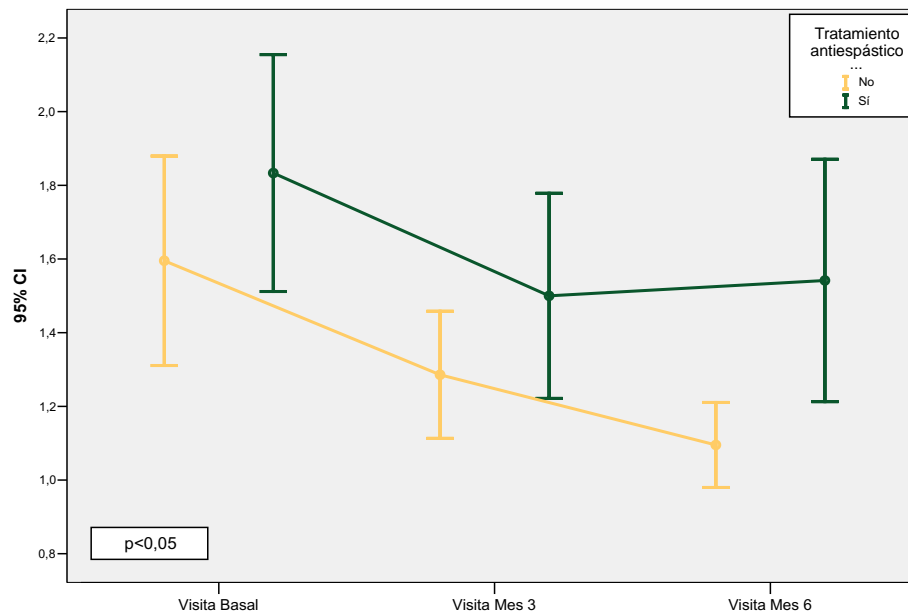
Para los pacientes que registren los valores de la escala PENN en las tres visitas, se ha comparado los valores de la escala PENN entre los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico y los que si reciben.

Escala PENN		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N	p-valor ⁽¹⁾
Visita basal	No recibe tto	1,595	0,912	1,0	1,0	4,0	1,0	2,0	42	0,081
	Recibe tto	1,833	0,761	2,0	1,0	4,0	1,0	2,0	24	
Visita Mes 3	No recibe tto	1,286	0,554	1,0	1,0	3,0	1,0	1,3	42	0,136
	Recibe tto	1,500	0,659	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	24	
Visita Mes 6	No recibe tto	1,095	0,370	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	42	<0,01
	Recibe tto	1,542	0,779	1,0	1,0	4,0	1,0	2,0	24	

(1) Test no paramétrico de Mann Whitney para muestras independientes.

Se ha realizado un modelo lineal general para los valores de la escala PENN en las 3 visitas, teniendo en cuenta si el paciente recibe o no el tratamiento antiespástico.

Escala PENN		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
No recibe Tto.	Visita basal	1,595	0,912	1,0	1,0	4,0	1,0	2,0	42
	Visita Mes 3	1,286	0,554	1,0	1,0	3,0	1,0	1,3	42
	Visita Mes 6	1,095	0,370	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	42
Recibe Tto.	Visita basal	1,833	0,761	2,0	1,0	4,0	1,0	2,0	24
	Visita Mes 3	1,500	0,659	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	24
	Visita Mes 6	1,542	0,779	1,0	1,0	4,0	1,0	2,0	24



Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la escala PENN entre los pacientes que reciben el tratamiento y los que no reciben tratamiento (ver que desde la visita basal los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico ya tenían el valor de la escala PENN menor que los pacientes que si reciben tratamiento antiespástico).

2. 11.2. Escala de ASHWORTH modificada

- **Puntuación media final**

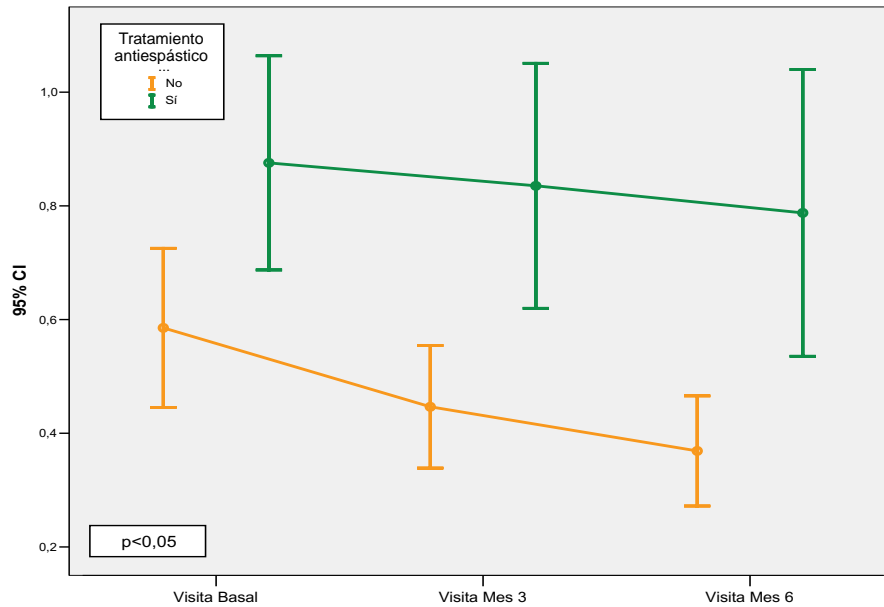
Para los pacientes que registren los valores de la escala ASHWORTH en las tres visitas, se ha comparado los valores de la escala ASHWORTH entre los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico y los que si reciben.

Escala ASHWORTH		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N	p-valor ⁽¹⁾
Visita basal	No recibe tto	0,6	0,5	0,5	0,0	2,2	0,2	0,7	43	<0,01
	Recibe tto	0,9	0,5	0,8	0,1	2,1	0,6	1,2	25	
Visita Mes 3	No recibe tto	0,4	0,4	0,4	0,0	1,6	0,2	0,6	43	<0,01
	Recibe tto	0,8	0,5	0,7	0,1	2,1	0,6	1,0	25	
Visita Mes 6	No recibe tto	0,4	0,3	0,2	0,0	1,3	0,1	0,6	43	<0,01
	Recibe tto	0,8	0,6	0,7	0,1	2,4	0,4	1,0	25	

(1) Test no paramétrico de Mann Whitney para muestras independientes.

Se ha realizado un modelo lineal general para los valores de la escala ASHWORTH en las 3 visitas, teniendo en cuenta si el paciente recibe o no el tratamiento antiespástico.

Escala ASHWORTH		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
No recibe Tto.	Visita basal	0,6	0,5	0,5	0,0	2,2	0,2	0,7	43
	Visita Mes 3	0,4	0,4	0,4	0,0	1,6	0,2	0,6	43
	Visita Mes 6	0,4	0,3	0,2	0,0	1,3	0,1	0,6	43
Recibe Tto.	Visita basal	0,9	0,5	0,8	0,1	2,1	0,6	1,2	25
	Visita Mes 3	0,8	0,5	0,7	0,1	2,1	0,6	1,0	25
	Visita Mes 6	0,8	0,6	0,7	0,1	2,4	0,4	1,0	25



Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la escala ASHWORTH entre los pacientes que reciben el tratamiento antiespástico y los que no lo reciben.

- **Puntuación más alta obtenida**

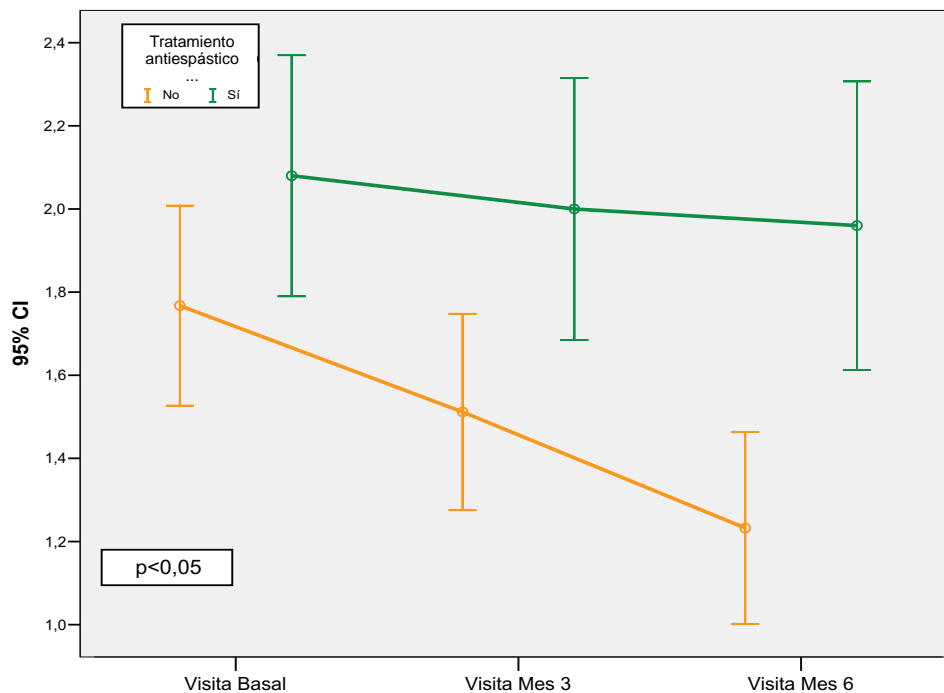
Para los pacientes que registren los valores de la escala ASHWORTH en las tres visitas, se ha comparado los valores de la escala ASHWORTH entre los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico y los que si reciben.

Escala ASHWORTH		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N	p-valor ⁽¹⁾
Visita basal	No recibe tto	1,8	0,8	2,0	0,0	4,0	1,0	2,0	43	0,081
	Recibe tto	2,1	0,7	2,0	1,0	3,0	2,0	3,0	25	
Visita Mes 3	No recibe tto	1,5	0,8	1,0	0,0	4,0	1,0	2,0	43	<0,05
	Recibe tto	2,0	0,8	2,0	1,0	3,0	1,0	3,0	25	
Visita Mes 6	No recibe tto	1,2	0,8	1,0	0,0	3,0	1,0	2,0	43	<0,01
	Recibe tto	2,0	0,8	2,0	1,0	4,0	1,0	2,0	25	

(1) Test no paramétrico de Mann Whitney para muestras independientes.

Se ha realizado un modelo lineal general para los valores de la escala ASHWORTH en las 3 visitas, teniendo en cuenta si el paciente recibe o no el tratamiento antiespástico.

Escala ASHWORTH		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
No recibe Tto.	Visita basal	1,8	0,8	2,0	0,0	4,0	1,0	2,0	43
	Visita Mes 3	1,5	0,8	1,0	0,0	4,0	1,0	2,0	43
	Visita Mes 6	1,2	0,8	1,0	0,0	3,0	1,0	2,0	43
Recibe Tto.	Visita basal	2,1	0,7	2,0	1,0	3,0	2,0	3,0	25
	Visita Mes 3	2,0	0,8	2,0	1,0	3,0	1,0	3,0	25
	Visita Mes 6	2,0	0,8	2,0	1,0	4,0	1,0	2,0	25



Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la escala ASHWORTH entre los pacientes que reciben el tratamiento antiespástico y los que no lo reciben.

3. 11.3. Escala del tono aductor

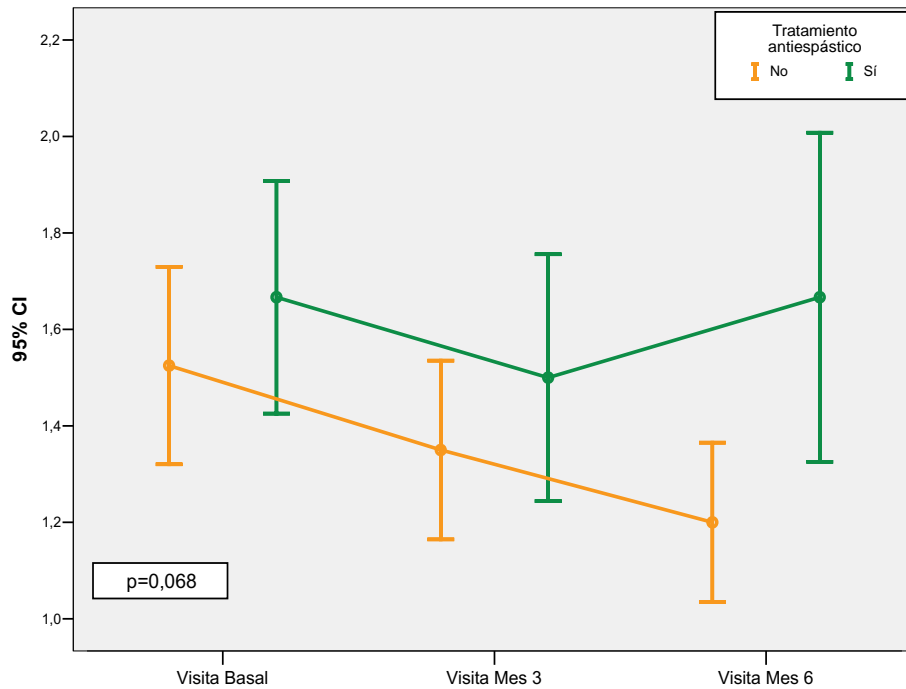
Para los pacientes que registren los valores de la escala del tono aductor en las tres visitas, se ha comparado los valores de la escala del tono aductor entre los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico y los que si reciben.

Escala del tono aductor		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N	p-valor ⁽¹⁾
Visita basal	No recibe tto	1,525	0,640	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	40	0,256
	Recibe tto	1,667	0,485	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0	18	
Visita Mes 3	No recibe tto	1,350	0,580	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	40	0,257
	Recibe tto	1,500	0,514	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	18	
Visita Mes 6	No recibe tto	1,200	0,516	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	40	<0,01
	Recibe tto	1,667	0,686	2,0	1,0	3,0	1,0	2,0	18	

(1) Test no paramétrico de Mann Whitney para muestras independientes.

Se ha realizado un modelo lineal general para los valores de la escala del tono aductor en las 3 visitas, teniendo en cuenta si el paciente recibe o no el tratamiento antiespástico.

Escala del tono aductor		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
No recibe Tto.	Visita basal	1,525	0,640	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	40
	Visita Mes 3	1,350	0,580	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	40
	Visita Mes 6	1,200	0,516	1,0	1,0	3,0	1,0	1,0	40
Recibe Tto.	Visita basal	1,667	0,485	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0	18
	Visita Mes 3	1,500	0,514	1,5	1,0	2,0	1,0	2,0	18
	Visita Mes 6	1,667	0,686	2,0	1,0	3,0	1,0	2,0	18



No existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la escala del tono aductor entre los pacientes que reciben el tratamiento antiespástico y los que no lo reciben.

4. 11.4. Escala global del dolor

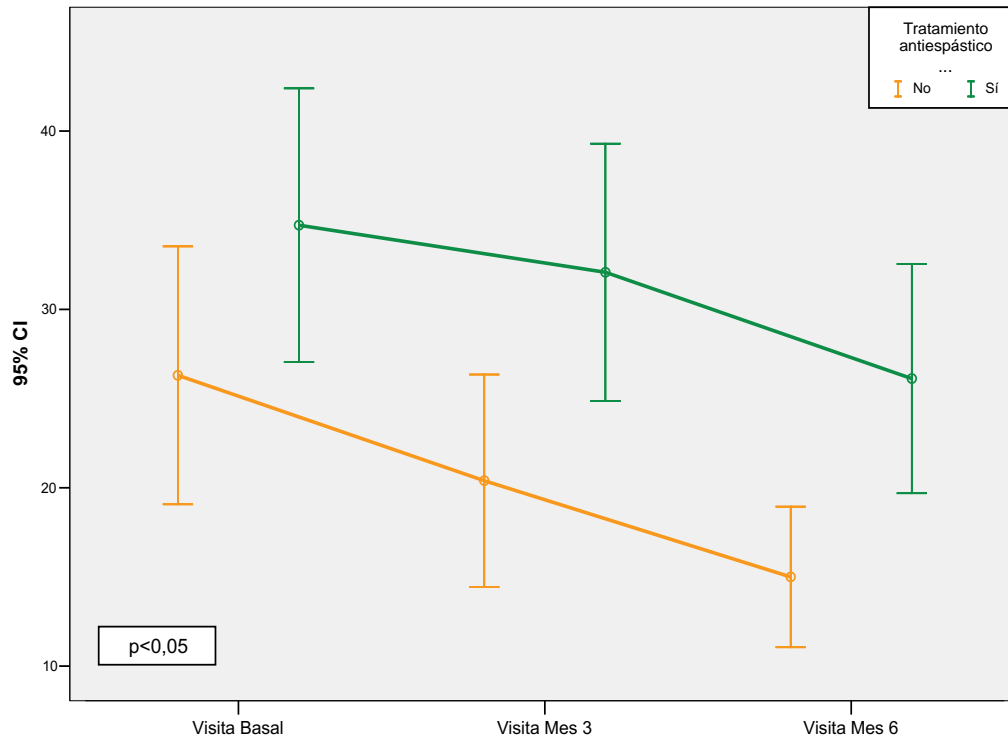
Para los pacientes que registren los valores de la escala global del dolor en las tres visitas, se ha comparado los valores de la escala del tono aductor entre los pacientes que no reciben tratamiento antiespástico y los que si reciben.

Escala global del dolor		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N	p-valor ⁽¹⁾
Visita basal	No recibe tto	26,3	23,5	19,0	0,0	100,0	10,0	40,0	43	<0,05
	Recibe tto	34,7	18,6	40,0	0,0	70,0	20,0	41,0	25	
Visita Mes 3	No recibe tto	20,4	19,3	15,0	0,0	80,0	7,0	29,0	43	<0,05
	Recibe tto	32,1	17,5	31,0	0,0	72,0	21,0	40,0	25	
Visita Mes 6	No recibe tto	15,0	12,8	10,0	0,0	60,0	5,0	25,0	43	<0,01
	Recibe tto	26,1	15,6	25,0	0,0	66,0	10,0	37,0	25	

(1) Test no paramétrico de Mann Whitney para muestras independientes.

Se ha realizado un modelo lineal general para los valores de la escala global del dolor en las 3 visitas, teniendo en cuenta si el paciente recibe o no el tratamiento antiespástico.

Escala global del dolor		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
No recibe Tto.	Visita basal	26,3	23,5	19,0	0,0	100,0	10,0	40,0	43
	Visita Mes 3	20,4	19,3	15,0	0,0	80,0	7,0	29,0	43
	Visita Mes 6	15,0	12,8	10,0	0,0	60,0	5,0	25,0	43
Recibe Tto.	Visita basal	34,7	18,6	40,0	0,0	70,0	20,0	41,0	25
	Visita Mes 3	32,1	17,5	31,0	0,0	72,0	21,0	40,0	25
	Visita Mes 6	26,1	15,6	25,0	0,0	66,0	10,0	37,0	25



Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la escala global del dolor entre los pacientes que reciben el tratamiento antiespástico y los que no lo reciben.

12. PACIENTES QUE HAN ABANDONADO EL ESTUDIO.

1- A los pacientes que han abandonado el estudio (retirada prematura en el CRDe) se les ha hecho una caracterización descriptiva, socio demográfica y clínica, así como los motivos de retirada prematura.

número de paciente	Ha finalizado el paciente de forma prematura	Fecha de finalización prematura	Motivo de retirada prematura	Características sociodemográficas			Clínicas								
				Edad	Sexo	Raza	Antecedentes familiares	Nº de brotes desde Dx	Primer brote	Síntomas de la EM	Acetato de glatiramer	Tiempo Dx-último brote	Escalas de la última visita (Mes 3)		
1	escalad008	002	Sí	30/06/2010	Decisión del paciente	38,28	Mujer	Caucásica	Sí	4	Tratamiento=Sí (Metilprednisona 1gr IV durante 3 días)	Fatiga (No Tio) Manix. Paroxísticas Trastornos urológicos	Sí	3,01 años 3 años	PENN=1 EDSS=2,5 ASHWORTH=0,14-3 Tono aductor=1 Global del dolor=1
2	escalad029	001	Sí	14/06/2010	Otro: Cambio de tratamiento a otro fármaco	33,12	Hombre	Caucásica	No	4	Tratamiento=Sí (Metilprednisona 1gr IV durante 3 días)	Fatiga (No Tio) Manix. Paroxísticas	Sí	4,14 años 3,94 años	PENN=1 EDSS=5 ASHWORTH=0,09-1 Tono aductor=1 Global del dolor=29