



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESIS DOCTORAL

Tratamiento del brote de esclerosis múltiple. Búsqueda de la óptima dosis oral de metilprednisolona

Doctorando

José Vicente Hervás García

Directores:

Cristina Ramo Tello

Antoni Dávalos Errando

Tutor

Antoni Dávalos Errando



Programa de Doctorado en Medicina. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Barcelona. 2019.

AGRADECIMIENTOS

Es difícil encontrar las palabras para describir la gratitud hacia aquellas personas que han dedicado su tiempo y su esfuerzo a mi persona. Es difícil dar las gracias a todos los acontecimientos que, premeditados o forjados en la casualidad, me han llevado a ser neurólogo y me han ayudado a escribir esta tesis doctoral. Como los grandes logros de las grandes personalidades, todo es gracias al círculo familiar, la amistad y los conocidos que rodean a cada hecho en particular.

Todo empezó a la edad de 4 años. Mi sustancia blanca, aún no mielinizada, y mi sustancia gris, ocupada en absorber la educación y los valores de mis padres, me hacen recordar esas vivencias de forma algo borrosa. Tuve una infancia feliz gracias a mi familia más cercana: mis padres, mi hermano, mi abuela Vicenta y mi tía María Jesús. En esa serenidad, y un día cualquiera, pedí a mi padre que dibujara un esqueleto como el de las páginas centrales de los diccionarios antiguos; con todo su esfuerzo recuerdo mi primer gran regalo de la infancia: un esqueleto completo en una página DIN A-3. Es raro, pero aquel niño pequeño ya quería ser médico. Pasó la infancia y la adolescencia y llegó el bachillerato; aquel libro de “conocimiento del medio” me hizo ver qué es una neurona y qué es el sistema nervioso central. Quedé apasionado por la neurociencia. Y aquí el primer agradecimiento: aquellos profesores que confiaron en mí y siempre creyeron en un objetivo que era lejano. En especial a mi mejor amigo de la infancia: Sergio Ortega, no solo eres mi amigo, eres como mi “hermano”.

Llegó la universidad y gracias al esfuerzo constante y al cariño de mi familia y amigos, pude llegar a estudiar medicina, quizá mi pasión. La carrera fue larga y dura pero, gracias a la complicidad de mi hermano Gregorio Hervás y su música y al apoyo constante de mi familia, incluso en momentos de máxima repulencia por mi parte, pude hacer honor al sacrificio que mucha gente hizo para que me licenciara en medicina. Gregorio, sabes que nunca habría soñado un hermano mejor. Mamá, tuyos fueron los consejos que me hicieron convertirme en el médico que ahora soy. Sería injusto no dar las gracias, específicamente, a una persona que me acompañó durante estos años, siendo el apoyo mutuo. María Luisa González, ya sabes que nuestra relación fue intensa y los recuerdos buenos son los que guardo hoy en mi corazón. Aquel niño de 4 años por fin pudo convertirse en médico.

Pero mi afán de superación no acababa ahí y me empujaba hacia mi sueño, convertirme en neurólogo. Llegó aquel examen nacional y, tras unos meses duros, que para mis personas cercanas quedan..., tuve la suerte de poder escoger la especialidad y el hospital que quería, aunque lejos de mi zona de confort; en Cataluña se iniciaría mi próximo camino y en “Can Ruti” mi nueva ilusión.

Los inicios no fueron fáciles, la separación de una persona que creía eterna y el fallecimiento de mi padre, me hicieron creer que el esfuerzo ya no valía la pena. Por momentos me sentí vulnerable y solo en esta nueva tierra. No obstante, todas las personas de mi anterior zona de confort, especialmente mi madre, mi hermano y mi amigo Sergio, y nuevas amistades y compañeros en esta nueva etapa ayudaron a sujetar al hombre caído. Especial agradecimiento a Antoni Dávalos, uno de los directores de la tesis que, como jefe de neurociencias, me dio su apoyo y pensó más en mis sentimientos que en la parte más profesional.

Después de este AVE como me gusta llamarlo (acontecimiento vital estresante), continuó mi residencia en neurología. Conocí a personas increíbles, profesionales extraordinarios e hice amigos que forjaron mi nueva persona, más precavida, pero también más preparada. A nivel personal pude encontrar amigos de los que alguno me olvidaré y me perdonarán: Juanjo, el mejor “médico” de nuestro año, Manolo Lozano que te enseña en cada frase, mis tutores Jaume y Juan Luis que orientaron mi camino cuando hubo decisiones importantes... Jaume, ya sabes que he entrado muchas veces a tu despacho y siempre recibí un consejo útil por tu parte... Mis Residentes mayores de los que aprendí: Alicia, Salva, David, Lola, Marta, María, Luis, Miriam; vuestros consejos siempre prevalecerán como una huella indeleble. Quizá algo de vosotros aportaría después a mis residentes pequeños: Giuseppe, Silvia y Ali, Anne, Laura y Nico, Jordi, Daniela y Tamara, Anna, Lorena y Quino. De todos estos nombres me gustaría mencionar, por su importancia en estos años y en los que vendrán, a Anna y Tamara. Tamara Canento, me has enseñado mucho, tanto conocimiento médico como personal; ahí has estado en los malos momentos y también, gracias a Dios, en los buenos; tuya es una frase que me marcó como “resi mayor”: “Josevi, enséñame las cosas como se deberían de hacer no como la falta de tiempo y el cansancio a veces las distorsionan...”, gran consejo que aún aplico a la gente que me quiera escuchar. Anna Planas, ya lo sabes, eres mi “resi pequeña”; tú has sido a la que creo que he podido aconsejar mejor y tu capacidad, bien hacer y, sobre todo, tu buen alma, han sido de lo mejor que me llevo en estos años. Y como no, mi adjunta preferida, Cinta Llibre, la mejor chica que conozco en toda Cataluña y la persona y la médico a la que he querido parecerme siempre desde que te conocí. No quiero olvidar a la neuróloga que desde el principio creí ver como el ejemplo a seguir; Lourdes Ispuerto, en la residencia siempre anhelé convertirme en un neurólogo como tú.

Y sí, llegó la persona a la que más he de agradecer durante mi etapa en “Can Ruti” y en el futuro; sí, Carlos García, eres tú... este párrafo es para ti y creo que lo tendrás que leer aunque no aparezca en el NEJM (y no en vertical...). Ni en mis mejores sueños hubiera podido imaginar a un “CoR” como tú. No solo eres lo que se conoce coloquialmente como un “buen tío”; no solo tienes unos principios y una ética envidiable; no solo tienes la capacidad para lograr lo que ya has comenzado a

conseguir; es que eres una buena persona... En definitiva, un orgullo poder considerarme tu amigo. Para mí, la persona que más echará de menos un hospital como “Can Ruti”. Australia se lleva, probablemente, al mejor vascular formado en nuestro centro, en los próximos años lo veremos.

A nivel profesional, durante la residencia, muchas han sido las personas que me han ayudado y que, por no extenderme agradeceré de forma personal. No podía dejar de nombrar a mis tutores nuevamente y a Antoni Dávalos; probablemente nunca sepa tanta neurología clínica como ellos.

De nuevo, mi afán por superarme, hizo que desde el principio, además de convertirme en buen neurólogo, pudiera comprender e investigar con más ahínco una parcela reducida de la patología neurológica: la esclerosis múltiple. Y como no, la mayor consideración a la persona que desde mi segundo año de residencia confió en mí; la persona que me guió y me abrió las puertas de un sueño; la persona cuya sustancia blanca me hizo de camino hacia la esclerosis múltiple y cuya sustancia gris se empeñó en hacer conmigo este proyecto de tesis: gracias Cristina Ramo. Nunca podré agradecerte las horas invertidas en mí y en un proyecto, la ayuda y el consejo que me diste en tiempos difíciles y la confianza en mi trabajo del que siempre fuiste partícipe: mucho mérito de esta tesis y de mi formación “desmielinizante” es tuyo. Tampoco quiero olvidar a Laia Grau, tu positividad y tu inteligencia también me guiaron en este mundo de desmielinización y autoinmunidad. Y hablando de inmunidad, agradecimiento a las personas más inteligentes y capaces que conozco, mis compañeros de inmunología: Aina Teniente, Bibiana Quirant, María José Mansilla, Juan Navarro, Joan Puñet y Eva Martínez Cáceres; gracias por estos años; espero no dejar de colaborar nunca con vosotros. Grandes investigadores han colaborado en este proyecto de tesis; sin ellos, tampoco este trabajo hubiera sido posible: Anna Suñol, Susi Soler, Silvia Gel, Ferrán Torres, Jaume Capellades, Lluís Ramió, Luis Brieva, Jordi Battlé, Ester Moral, Yolanda Blanco, Toni Cano... vuestra ayuda ha sido y será siempre indispensable para el desarrollo de grandes proyectos.

Antes de finalizar y aunque en una nueva etapa, creo que es obligatorio agradecer el cariño y los consejos de mi nuevo jefe: Luis Brieva. A nuestra edad es difícil hacer amigos pero no solo lo hemos conseguido, también he encontrado a una persona de la que aprendo cada día y a la que consulto muchas cosas, profesionales y personales; siempre me has escuchado. Me has abierto las puertas de tu casa y he conocido a tu maravillosa familia; para mí, es el modelo de familia que me gustaría tener algún día. Tu lucha, perseverancia y fortaleza finalmente harán que se haga justicia a una situación que aún siendo dantesca, tiene algo de literario en su desarrollo.

Ahora sí el final. Este párrafo es reservado para las personas más importantes, ahora y siempre. El mayor agradecimiento es para mis padres y mi hermano, en especial a mi madre. Ella siempre ha estado allí en lo bueno y en lo menos bueno. Apoyándome a nivel incondicional, soportando, todas las vicisitudes de la vida que me tornaban huraño y que al final ella supo reconducir y formar a la persona que soy ahora. No podré nunca agradecer todo lo que me has dado, quizá sea este el principio.

Mis más sinceros agradecimientos para aquellas personas que han hecho posible no solo una tesis, sino una carrera que empieza ahora. Mis logros siempre serán los vuestros.

Un abrazo afectuoso a todas las personas a las que nombré y una disculpa a los compañeros que he dejado por el camino y que, sin duda, mi falta de memoria han hecho olvidarlos.

José Vicente Hervás García

LISTA DE ABREVIATURAS

AEs	Adverse events (efectos secundarios)
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
BHE	Barrera hematoencefálica
CD	Cluster of differentiation (clúster de diferenciación)
CDRe	Cuaderno de recogida de datos electrónico
CRO	Contract of research organization (Organización de investigación independiente por contrato)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EFNS	The European Federation of Neurological Societies
EM	Esclerosis múltiple
EMA	European Medicines Agency
EMRR	Esclerosis múltiple remitente-recurrente
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMPR	Esclerosis múltiple progresiva recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
GR	Glucocorticoid receptor (Receptor intracelular del corticoide)
GRE	Glucocorticoid response elements (Elementos de respuesta al glucocorticoide)
ICAM	Intercellular adhesion molecules (Moléculas de adhesión intracelular)
ITT	Intention to Treat population (Población por intención de tratar)
LFA	Lymphocyte function-associated antigen (Antígeno asociado a la función linfocítica)
MCAM	Melanoma cell adhesion molecule (Molécula de adhesión celular de melanoma)
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MP	Metilprednisolona
MP-E	Megadosis estándar: 1250mg/24h durante 3 días de metilprednisolona
MP-m	Megadosis menor: 625mg/24h durante 3 días de metilprednisolona
MPiv	Metilprednisolona intravenosa
MPo	Metilprednisolona oral
MSCs	Mesenchymal stem cells (Células madre mesenquimales)
MEDA	Minimal evidence of disease activity (mínima evidencia de enfermedad)
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
MSQoL-54	Multiple sclerosis quality of life 54 items
NEDA	No evidence of disease activity (No evidencia de enfermedad)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PP	Protocol population (Población por protocolo)
RM	Resonancia magnética

SCA	Síndrome clínico aislado
SNC	Sistema nervioso central
SNPs	Single-nucleotide polymorphism (Polimorfismos de nucleótido único)
SRA	Síndrome radiológico aislado
T1Gd+	Lesiones captantes de contraste con gadolinio en secuencias T1
TME	Tratamiento modificador de la enfermedad
TNF-α	Tumoral necrosis factor alfa (Factor de necrosis tumoral alfa)
ToIDCs	Tolerogenic Dendritic Cells (Células dendríticas tolerogénicas)
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
VCAM	Vascular cell adhesion protein (Proteína de adhesión a células vasculares)

SUMARIO

AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS	7
SUMARIO	9
RESUMEN.....	12
RESUM	14
ABSTRACT	16
1. INTRODUCCIÓN	20
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EM	20
1.2. ETIOLOGÍA DE LA EM.....	20
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA EM	21
1.3.1. Tipos de fenómenos fisiopatológicos en la EM	22
1.4. HISTOPATOLOGÍA DE LA EM	23
1.5. CLÍNICA DE LA EM.....	24
1.6. FENOTIPOS CLÍNICOS DE LA EM.....	24
1.7. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA EM.....	26
1.7.1. Escala EDSS	26
1.7.2. Escala MSFC.....	27
1.8. DIAGNÓSTICO DE LA EM.....	27
1.9. TRATAMIENTO DE LA EM	28
1.9.1. Tratamiento del brote de EM	28
1.9.2. Tratamiento sintomático	28
1.9.3. Tratamiento modificador de la enfermedad en la EM	29
1.9.4. Otros tratamientos para la EM. Terapia celular.....	30
1.9.5. Futuro del tratamiento de la EM.....	30
1.10. EL BROTE DE EM	31
1.10.1. Definición del brote de EM.....	31
1.10.2. Epidemiología del brote de EM.....	31
1.10.3. Fisiopatología del brote de EM	33
1.10.4. Patología del brote de EM.....	36
1.10.5. Clínica del brote de EM.....	37
1.10.6. Radiología del brote de EM.....	39
1.10.7. Marcadores biológicos en el brote de EM	41
1.10.8. Diagnóstico del brote de EM	42
1.10.9. Pronóstico a corto plazo	42
1.10.10. Pronóstico a largo plazo	43
1.10.11. Tratamiento del brote de EM.....	44
2. HIPÓTESIS.....	66
3. OBJETIVOS.....	67
3.1. OBJETIVO PRIMARIO	67
3. 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	67
4. MATERIAL Y MÉTODOS	70
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	70
4.1.1. Criterios de inclusión.....	70
4.1.2. Criterios de exclusión	71

4.1.3. Criterios de retirada.....	71
4.2 BRAZOS DEL ESTUDIO.....	72
4.3. RANDOMIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.....	72
4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	73
4.4.1. Variables de eficacia clínica.....	73
4.4.2. Variables radiológicas.....	74
4.4.3. Variables de seguridad, tolerabilidad y calidad de vida.....	76
4.4.4. Análisis de cada variable.....	80
4.5. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.....	81
4.5.1. Visita basal (día -3 a -1).....	82
4.5.2. Toma de la medicación.....	82
4.5.3. Día 7.....	82
4.5.4. Día 30.....	82
4.5.5. Día 90.....	82
4.6. REGISTRO DE LOS DATOS, BASE DE DATOS Y CUMPLIMIENTO.....	83
4.7. ENMIENDAS AL PROTOCOLO.....	84
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
4.8.1. Justificación del tamaño muestral.....	84
4.8.2. Definición de las poblaciones.....	84
4.8.3. Manejo de los datos perdidos.....	85
4.8.4. Análisis de las variables.....	85
5. RESULTADOS.....	89
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	90
5.2. VARIABLE PRINCIPAL.....	91
5.3. VARIABLES SECUNDARIAS.....	94
5.3.1. Variables de eficacia clínica.....	94
5.3.2. Variables radiológicas.....	96
5.3.3. Seguridad y tolerabilidad.....	99
5.3.4. Calidad de vida.....	101
6. DISCUSIÓN.....	104
6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.....	105
6.2. RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO.....	106
6.2.1. Análisis de las características basales.....	107
6.2.2. Mejoría precoz (7 días).....	108
6.2.3. Evolución clínica del brote.....	108
6.2.4. Evolución radiológica del brote.....	109
6.2.5. Seguridad.....	109
6.2.6. Coste.....	110
6.3. LIMITACIONES DEL ENSAYO CLÍNICO.....	110
7. CONCLUSIONES.....	114
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	117
9. BIBLIOGRAFÍA.....	121
10. ANEXOS.....	140
10.1. Anexo I: Hospitales participantes y responsables.....	140
10.2. Anexo II. Financiación.....	141
10.3. Anexo III: Escala EDSS.....	142
10.4. Anexo IV: RM cerebral.....	146
10.5. Anexo V: Hoja de notificación de efecto adverso grave.....	148
10.6. Anexo VI: Escala MSQoL-54.....	149

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN160

RESUMEN

El brote de esclerosis múltiple (EM) se define como la aparición de síntomas o signos neurológicos, típicos de enfermedad desmielinizante, con duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. El brote de EM, es la principal forma de manifestación de la enfermedad y aparece tanto en las formas remitentes-recurrentes como en las progresivas. A pesar de que cada vez existen fármacos más eficaces para la prevención de los brotes, éstos continúan sucediendo y contribuyen a la discapacidad irreversible a corto y a largo plazo.

El tratamiento estándar del brote de EM es el uso de un ciclo de megadosis (500-1000mg) de metilprednisolona oral (MPo) o intravenosa (MPiv) durante 3-5 días. Recientes estudios evidencian que la MPo es igual de efectiva que la MPiv para el tratamiento del brote de EM; sin embargo, no existen estudios bien diseñados sobre qué dosis de Metilprednisolona (MP) es la más adecuada. Por ello, hay una gran variabilidad en la dosis de MP utilizada, incluso entre profesionales especializados en enfermedades desmielinizantes. Se sabe que megadosis menores de MP (>200mg/día) son suficientes para saturar el receptor del glucocorticoide al 100% y que estas dosis menores son útiles para el tratamiento de los brotes de otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico.

La hipótesis de esta tesis doctoral es que un ciclo de una megadosis menor de MPo (625mg/24h durante 3 días) no es inferior respecto a la dosis estándar de MPo utilizada (1250mg/24h durante 3 días) en el tratamiento del brote de EM. De serlo, produciría menos efectos secundarios y mantendría la calidad de vida.

Para demostrar esta hipótesis, se ha realizado un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y doble ciego comparando ambos regímenes de dosis. Se aleatorizaron un total de 47 pacientes (24 en la megadosis estándar y 23 en la megadosis menor). El objetivo primario fue la eficacia clínica de ambas dosis a los 30 días de inicio del tratamiento. Los objetivos secundarios fueron la eficacia clínica precoz (7 días) y tardía (90 días), la eficacia radiológica y la valoración de la seguridad, tolerabilidad y calidad de vida. La eficacia clínica se evaluó mediante la escala EDSS (límite de no inferioridad de 1 punto). Para las variables de eficacia radiológica se utilizó la aparición de lesiones captantes de gadolinio y de lesiones en T2 nuevas o aumentadas de tamaño en la RM cerebral. El protocolo del ensayo clínico fue previamente registrado en ClinicaTrial.gov con el número [NCT01986998](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01986998).

Los resultados de este ensayo clínico han demostrado que la megadosis menor de MPo no es inferior a la megadosis estándar respecto al objetivo primario. Además, la eficacia clínica tardía y la eficacia radiológica han sido similares entre ambas dosis. No ha habido diferencias en la calidad de vida y ambas dosis fueron seguras y bien toleradas. No se ha podido demostrar no inferioridad para la megadosis menor en la eficacia clínica precoz.

Por tanto, los resultados de este ensayo clínico apoyan el uso de una megadosis menor de MPo en el tratamiento del brote de EM. Es importante incentivar a los neurólogos en el proceso de optimización del tratamiento del brote de EM, con la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y proporcionando registros de salud útiles para fines de investigación.

RESUM

El brot d'esclerosi múltiple (EM) es defineix com l'aparició de símptomes o signes neurològics, típics de malaltia desmielinitzant, amb durada d'almenys 24 hores, sense febre ni infecció. El brot d'EM és la principal forma de manifestació de la malaltia i apareix tant en les formes remitents-recurrents com en les progressives. Tot i que cada vegada hi ha fàrmacs més eficaços per la prevenció de brots, aquests continuen passant i contribuint a la discapacitat irreversible a curt i llarg termini.

El tractament estàndard del brot d'EM és l'ús d'un cicle de megadosi (500-1000mg) de metilprednisolona oral (MPo) o intravenosa (MPiv) durant 3-5 dies. Hi ha recents estudis que evidencien que la MPo és igual d'efectiva que la MPiv per el tractament del brot d'EM; però, no existeixen estudis ben dissenyats sobre quina dosi de metilprednisolona (MP) és la més adequada. Per això, hi ha una gran variabilitat en la dosi de MP utilitzada, fins i tot entre professionals especialitzats en malalties desmielinizants. A més, megadosi menors de MP (>200mg/dia) són suficients per saturar el receptor del glucocorticoide al 100% y aquestes dosis menors són útils per el tractament dels brots d'altres malalties inflamatòries i autoimmunes com el lupus eritematós sistèmic.

La hipòtesi d'aquesta tesi doctoral és que un cicle d'una megadosi menor de MPo (625mg/24h durant 3 dies) no és inferior respecte a la dosi estàndard de MPo utilitzada (1250mg/24h durant 3 dies) en el tractament del brot d'EM, produiria menys efectes secundaris i mantindria la qualitat de vida.

Per demostrar la hipòtesi, s'ha realitzat un assaig clínic de no inferioritat, randomitzat, prospectiu, multicèntric i doble cec comparant els dos règims de dosis. 47 pacients (24 en la megadosi estàndard i 23 en la megadosi menor) van ser randomitzats. L'objectiu primari va ser la eficàcia clínica de les dues dosis als 30 dies d'inici del tractament. Els objectius secundaris van ser l'eficàcia clínica precoç (7 dies) i tardana (90 dies), l'eficàcia radiològica i la valoració de la seguretat, tolerabilitat y qualitat de vida. L'eficàcia clínica es va avaluar mitjançant l'escala EDSS (límit de no inferioritat d'1 punt). Per a les variables d'eficàcia radiològica es va a utilitzar l'aparició de lesions captadors de gadolini y lesions en T2 noves o augmentades de mida en la RM cerebral. El protocol del assaig clínic va ser prèviament registrat en ClinicaTrial.gov amb el número [NCT01986998](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01986998).

Els resultats d'aquest assaig clínic han demostrat que la megadosi menor de MPo no és inferior a la megadosi estàndard respecte a l'objectiu primari. A més, l'eficàcia clínica tardana i l'eficàcia radiològica van ser similars entre les dues dosis. No hi va haver diferències en la qualitat de vida i les dues dosis van ser segures i ben tolerades. No s'ha pogut demostrar no inferioritat per a la megadosi menor en l'eficàcia clínica precoç.

Per tant, els resultats d'aquest assaig clínic donen suport a l'ús d'una megadosi menor de MPo en el tractament del brot d'EM. És important incentivar a les neuròlegs en el procés d'optimització del tractament del brot d'EM, amb la inclusió de malalts en assaigs clínics per proporcionar registres de salut útils per investigació.

ABSTRACT

Multiple sclerosis relapse is defined as symptoms or signs, typical of an acute demyelinating event in the central nervous system, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. Relapse is the main clinical manifestation of the disease; it could appear in relapsing or progressive forms. Therapies have showed high efficacy reducing relapses, but these still occur and contribute to short- and long-term irreversible disability.

A High-dose short-term (500-1000mg) cycle of oral (oMP) or intravenous (ivMP) methylprednisolone (MP) for 3-5 days is the standard treatment of MS relapses. There is evidence that show that oMP is as effective as the ivMP for the treatment of the MS relapse; however there are no well-designed studies about the dose of MP more optimal. Thus, MP doses used between demyelinating diseases experts are very variables. Furthermore, lesser high-doses short-term of MP (>200mg/day) saturate the glucocorticoid receptor 100% and these minor doses are useful for the relapse treatment of other inflammatory and autoimmune diseases as a systemic lupus erythematosus.

The hypothesis of this doctoral thesis is that a cycle of lesser high dose of oMP (625mg/day for 3 days) is not inferior to standard high dose (1250mg/day for 3 days) for MS relapse treatment. Moreover, it would produce lesser side effects without to affect quality of life.

To prove the hypothesis, it had conduct a prospective, randomized, multicentre, double blind, and non-inferiority clinical trial to compare both regimen doses. 47 patients were randomized (24 in standard high-dose and 23 in the lesser high dose). The primary endpoint was clinical efficacy at day 30 after starting treatment. The secondary endpoints were the early (day 7) and late (day 90) clinical efficacy, the radiological efficacy and the safety, tolerability and quality of life. EDSS score was used to assess clinical efficacy (non-inferiority margin was 1 EDSS point) and T1 gadolinium enhanced lesions and new or enlarged T2 lesions in brain MRI were used to assess the radiological variables. The protocol of the trial was registered in ClinicalTrial.gov (number [NCT01986998](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01986998)).

Clinical trial demonstrated that the lesser high dose of oral oMP is not inferior to standard high dose in primary endpoint. Furthermore, late clinical efficacy and radiological efficacy were similar between both doses. It was no differences in quality of life and both doses were safe and well tolerated. It has not been possible to demonstrate non-inferiority in early clinical efficacy, for the lesser high dose.

Results of this trial support the use of lesser megadoses of oMP for the treatment of MS relapses. Neurologist should feel encouraged to assist in the process of optimizing treatment for MS relapses by contributing patients to trials and providing health records that are as useful as possible for research purposes.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y autoinmune del sistema nervioso central (SNC). Aunque su etiología es desconocida, se produce por el ataque del sistema inmune a péptidos de la mielina del encéfalo, el nervio óptico y la médula espinal, lo que origina desmielinización y daño axonal (1).

La EM remitente-recurrente (EMRR) es la principal forma de presentación de la EM. Se caracteriza por la aparición consecutiva de síntomas en diferentes topografías que configuran lo que denominamos brotes. Éstos pueden aparecer, aunque en menor frecuencia, en otras formas evolutivas.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EM

La EM es la segunda causa de discapacidad neurológica en personas jóvenes tras los accidentes de tráfico. El número de personas afectas por la enfermedad varía según la latitud geográfica, siendo mayor en las regiones más alejadas del Ecuador. Este gradiente epidemiológico muestra la relación de la EM con las horas de exposición solar y los niveles de vitamina D (2).

En España, los valores de incidencia y prevalencia varían de unos estudios a otros. Los análisis más recientes informan una incidencia de 2.2 a 5.3/100.000 habitantes/año y una prevalencia de >50 casos/100.000 habitantes, incluso >100 casos/100.000 habitantes en algunos estudios. Esta prevalencia es considerada alta ya que supera los 30 casos por cada 100.000 habitantes (2).

La enfermedad predomina en el sexo femenino con un ratio de 3:1. Suele iniciarse en la tercera o cuarta década de la vida y es más frecuente en la raza caucásica. En los últimos años, se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad (sobre todo por el aumento de la incidencia en las mujeres) que no está justificada únicamente por una mayor sensibilidad en el diagnóstico (3).

1.2. ETIOLOGÍA DE LA EM

La etiología de la EM es muy compleja. Como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, se produce por la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos (1).

A nivel genético, no se considera una enfermedad monogénica sino que se han descrito infinidad de variantes alélicas implicadas en su desarrollo. Las más relacionadas son las que tienen que ver con los genes del complejo de histocompatibilidad de clase I y II. El alelo de clase I HLA-DRB1*15:01 se asocia con un incremento del riesgo de EM, mientras que el alelo de clase II HLA-A*02 se considera un factor protector; al combinar la ausencia de HLA-A*02 y la presencia del HLA-DRB1*15:01 se incrementa en 5 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además de las variantes alélicas relacionadas con el HLA, se han descrito hasta 110 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) no relacionados con genes del HLA, si bien confieren un riesgo más moderado (4).

A pesar de la importancia de la composición genética, esta no es suficiente para explicar por qué unos individuos desarrollan EM y otros no, lo que demuestra la importancia que tienen los factores ambientales y nuestro estilo de vida en el desarrollo de la enfermedad. El consumo de tabaco (activo o pasivo), los agentes infecciosos víricos (principalmente el virus de Epstein-Barr), la obesidad durante la adolescencia, el déficit de vitamina D y la falta de exposición solar son factores de riesgo contrastados para el desarrollo de EM. Sin embargo, el consumo de alcohol, de altas cantidades de café y la evidencia serológica de infección por citomegalovirus parecen tener un papel protector. No solo son importantes estos factores sino el momento en el que ocurren, siendo la adolescencia la ventana temporal en la que estos factores son más influyentes. Se ha observado que los individuos que migran antes de la adolescencia a zonas de distinta prevalencia de EM presentan el mismo riesgo de la población a la que emigran. Aún está por establecer el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad, aunque parece ser que el tipo y distribución de las bacterias en el intestino podría jugar un papel fundamental (5).

La importancia de la interacción entre genética y ambiente se pone de manifiesto en la capacidad que tienen algunos agentes ambientales en alterar la expresión de algunos genes, produciendo los llamados cambios epigenéticos.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA EM

Aunque la fisiopatología de la EM no es conocida completamente, se considera una enfermedad autoinmune, en la que las células del sistema inmune son capaces de atacar a determinados antígenos de la mielina, produciendo desmielinización y daño axonal (1).

En condiciones normales, el sistema inmunológico reconoce los antígenos extraños, como bacterias y virus, y es capaz de eliminarlos; asimismo, reconoce los antígenos de nuestro organismo como propios y no reacciona frente a ellos. La habilidad de no reaccionar frente a antígenos propios se

denomina tolerancia inmunológica; el fallo de esta tolerancia genera linfocitos auto-reactivos causantes de enfermedades autoinmunes.

Existen dos tipos de tolerancia inmunológica: la tolerancia central y la periférica. La tolerancia central es llevada a cabo en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea) produciéndose una selección negativa o apoptosis de los linfocitos T y B que reconocen antígenos propios. La tolerancia periférica se produce en los órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos y bazo) y es llevada a cabo por los linfocitos reguladores, impidiendo que el linfocito auto-reactivo que escapa a la selección negativa, reaccione frente a un antígeno propio. En el caso de la EM, hay un fallo en la tolerancia frente a péptidos de la mielina, produciéndose un ataque inmune frente a ella, dando lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad (6).

En la actualidad, el proceso por el que se produce la enfermedad es desconocido. Se cree que, o bien un agente infeccioso en tejidos periféricos (piel, mucosas, pulmón) con similitudes antigénicas a la mielina, o bien péptidos de la mielina del SNC que salen a los ganglios linfáticos cervicales (por daño o inflamación de los oligodendrocitos), son internalizados por células presentadoras de antígeno. Estas células activarían a los linfocitos auto-reactivos dentro de los ganglios linfáticos que, tras esta activación, serían capaces de abandonar los ganglios hacia el torrente circulatorio y atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Dentro del SNC son activados por segunda vez y generan una respuesta inflamatoria frente a la mielina y activación microglial (7).

1.3.1. Tipos de fenómenos fisiopatológicos en la EM

Existen dos fenómenos fisiopatológicos en la EM:

1.3.1.1. Inflamación

Es producida por la inmunidad adaptativa, principalmente los linfocitos T y B de sangre periférica, siendo especialmente relevantes los linfocitos Th17. Los linfocitos reaccionarían frente a los antígenos de la mielina produciendo desmielinización.

Clínicamente se manifiesta en forma de brotes. Radiológicamente se manifiesta por la aparición de nuevas lesiones o aumento de las lesiones ya existentes en secuencias T2 de resonancia magnética cerebral o medular; en el momento agudo estas lesiones pueden captar contraste con gadolinio en secuencias T1.

1.3.1.2. Neurodegeneración

Es producida por la inmunidad innata, principalmente la microglía residente en el SNC. Estas células producirían el daño axonal que daría lugar a la neurodegeneración.

Clínicamente se manifiesta por la fase progresiva de la enfermedad (empeoramiento de la discapacidad sin brotes) y radiológicamente por la aparición de lesiones hipointensas en secuencias T1 de la RM cerebral (“agujeros negros”) y atrofia cerebral progresiva.

Existen dos modelos para explicar la neurodegeneración. Uno de ellos afirma que la inflamación y la neurodegeneración son independientes y tienen lugar de forma simultánea, siendo las fases iniciales de la enfermedad más inflamatorias y las fases finales menos inflamatorias y más neurodegenerativas. Así, existiría un daño adquirido en la unidad axo-glial que produciría la activación microglial y la neurodegeneración primaria. El otro modelo afirma que no existe un daño primario en la unidad axo-glial sino que sólo existiría un proceso inflamatorio primario; éste produciría un daño crónico en la mielina con mayores necesidades energéticas para mantener el transporte axonal; este aumento de los requerimientos energéticos produciría un daño mitocondrial que conduciría a una disfunción en la producción de ATP y un acúmulo del daño oxidativo, activando la microglía y produciendo un proceso neurodegenerativo secundario al proceso inflamatorio (7).

1.4. HISTOPATOLOGÍA DE LA EM

A nivel patológico, el hallazgo más característico de la EM son las placas de desmielinización. Estas placas se distribuyen por todo el SNC, aunque tienen predilección por las áreas yuxtacorticales y periventriculares de la sustancia blanca, nervio óptico, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Es característica su localización perivenular. Los distintos tipos de placas se describirán en el apartado de patología del brote de EM.

Aunque clásicamente la EM ha sido considerada una enfermedad de la sustancia blanca, los estudios de RM cerebral y patológicos han puesto de manifiesto la implicación de la sustancia gris en la patogenia; incluso se han descrito lesiones desmielinizantes corticales y folículos linfoides B en las meninges (8,9). Estas lesiones aparecen desde fases precoces de la enfermedad. Su importancia radica en que se han relacionado con deterioro cognitivo, mayor aumento de la discapacidad y con las formas progresivas de la enfermedad. Existen tres tipos de lesiones

corticales:

- Lesiones subpiales. Pueden abarcar toda la corteza cerebral.
- Lesiones intracorticales con respeto del córtex superficial y la sustancia blanca subyacente
- Lesiones leuco-corticales en la unión sustancia gris-sustancia blanca, respetando la corteza gris superficial.

1.5. CLÍNICA DE LA EM

A nivel clínico, la EM puede producir una gran variedad de sintomatología neurológica. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las placas de desmielinización y la progresión del proceso neurodegenerativo. La clínica típica de la EM se desarrollará en el apartado clínica del brote de EM.

En la EM existen dos manifestaciones principales: el brote y la progresión.

El brote se define como síntomas referidos por el paciente y/o signos objetivados por el explorador, típicos de enfermedad desmielinizante, de evolución aguda o subaguda y con duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. La definición se desarrollará de forma más exhaustiva en el apartado de definición del brote de EM.

La progresión se define como síntomas o signos típicos de enfermedad desmielinizante de evolución subaguda o crónica con empeoramiento progresivo, contemplándose fases de estabilización.

Combinando estas dos manifestaciones, un consenso de expertos definió 4 formas evolutivas en la EM en el año 1996 (10): EMRR, EM secundariamente progresiva (EMSP), EM primaria progresiva (EMPP) y EM progresiva-recurrente (EMPR).

1.6. FENOTIPOS CLÍNICOS DE LA EM

La evolución clínica de la EM es impredecible. Existen datos de buen o mal pronóstico pero, a pesar de ello, no podemos predecir el riesgo individual de cada persona ni la forma en la que progresará.

En 2014, Lublin y cols. redefinieron la clasificación anterior según el curso evolutivo de la esclerosis múltiple (11). La intención fue unificar la terminología utilizada por todos los neurólogos para su uso en ensayos clínicos y la valoración del tratamiento modificador de la enfermedad. La nueva clasificación no combinó los conceptos de brotes y progresión, sino que utilizaron los conceptos de actividad (clínica o radiológica) y progresión (solo clínica). Definieron la actividad clínica como la presencia de brotes. Definieron la actividad radiológica como la presencia de lesiones captantes de gadolinio en secuencias T1 (T1Gd+) o la aparición o aumento de lesiones hiperintensas en secuencias T2. La progresión se definió como el aumento constante de la discapacidad neurológica documentada objetivamente sin recuperación (contemplando fluctuaciones y fases de estabilidad).

Así, la nueva clasificación contempló los siguientes fenotipos clínicos:

- Síndrome clínico aislado (SCA): se define como la aparición, por primera vez, de sintomatología neurológica típica de enfermedad desmielinizante y de evolución aguda o subaguda. Puede ser con o sin actividad. Es la forma de debut del 85% de los pacientes que desarrollan EM (12). Se considera sintomatología típica la que se produce por afectación de los siguientes sistemas funcionales:
 - o Nervio óptico
 - o Tronco del encéfalo
 - o Cerebelo
 - o Médula espinal
 - o Cerebro
- EMRR: puede ser con o sin actividad.
- Esclerosis múltiple progresiva. Se distinguen 4 formas evolutivas:
 - o Activa con progresión: presenta actividad clínica y/o radiológica y progresión de la discapacidad.
 - o Activa sin progresión: presenta actividad clínica y/o radiológica sin que haya progresión de la discapacidad.
 - o No activa con progresión: no presenta actividad clínica ni radiológica pero sí progresión de la discapacidad.
 - o No activa sin progresión (EM estable): no presenta ni actividad ni progresión de la discapacidad.

Para determinar actividad o progresión, se tiene en cuenta un determinado periodo de tiempo (6 meses, 1 año...). Por ejemplo, un paciente puede ser no activo durante el año previo y, al año siguiente, presentar nuevas lesiones en RM o nuevos brotes, considerándose activo. Por ello, esta

forma de clasificación es dinámica en el tiempo.

En ocasiones, pueden aparecer lesiones desmielinizantes sin producción de clínica neurológica. La presencia de lesiones típicas de EM en pacientes sin síntomas de la enfermedad y con exploración neurológica normal se denomina síndrome radiológico aislado (SRA) (13).

1.7. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA EM

A la hora de evaluar los cambios clínicos y la progresión de la enfermedad, se han utilizado varias escalas de medida. En la actualidad, las más utilizadas, tanto en la práctica clínica habitual como en los ensayos clínicos, son la EDSS (Expanded Disability Status Scale de Kurtzke) (14) y la MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) (15).

1.7.1. Escala EDSS

Es la escala utilizada en esta tesis doctoral. Se trata de una escala ordinal y su puntuación varía entre 0 y 10 puntos. Se evalúan los siguientes sistemas funcionales:

- Piramidal
- Cerebelo
- Tronco-encéfalo
- Sensitivo
- Esfinteriano
- Visual
- Función mental
- Índice de deambulación

Los puntos de corte más importantes de esta escala son: EDSS 0 (paciente asintomático), EDSS 3 (discapacidad leve), EDSS 4-5 (discapacidad moderada), EDSS 6 (necesidad de 1 apoyo para caminar), EDSS 7 (necesidad de silla de ruedas) y EDSS 10 (muerte por EM) (14).

El EDSS 3 es un punto importante en esta escala, ya que divide la enfermedad en 2 fases: fase I (hasta EDSS ≤ 3) y fase II (EDSS 3 a 6). Durante la fase I, la discapacidad de 0 a 3 puntos, es parcialmente reversible y está influenciada por el número de brotes y las modificaciones terapéuticas que realicemos. Durante la fase II, la evolución de la discapacidad de 3 a 6 puntos tiene similar duración en la mayoría de pacientes y es independiente de la evolución de la fase I y

las estrategias que utilizemos. Por lo tanto, la fase I supone una ventana terapéutica para el tratamiento de la EM, decisiva para cambiar la evolución de la enfermedad, que no es posible en la fase II; de ahí el énfasis de la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz (16).

La escala EDSS es ampliamente utilizada y es muy sensible para detectar cambios en las puntuaciones iniciales (0-5.5 puntos); sin embargo, tiene el gran inconveniente de que pierde sensibilidad en las puntuaciones más altas, muy influenciadas por la capacidad de marcha. Para evitar este sesgo, se creó la escala MSFC.

1.7.2. Escala MSFC

La escala MSFC es una escala cuantitativa. En ella se valoran 3 capacidades (15):

- Funcionalidad de miembros inferiores
- Funcionalidad de miembros superiores
- Capacidad cognitiva

Para evaluarlos, la MSFC se divide en 3 sub-escalas:

- Test de los 25 pasos. Evalúa la funcionalidad de miembros inferiores. Se registra el tiempo en que el paciente recorre 25 pasos (7 metros).
- Test de los 9 “palitos”. Evalúa funcionalidad de miembros superiores. Se registra el tiempo en que el paciente coloca los 9 “palitos” en los agujeros de un dispositivo y luego los retira; se realiza tanto con la mano dominante como con la no dominante.
- PASAT. Evalúa la capacidad cognitiva, específicamente atención, velocidad de procesamiento de información y cálculo. En esta prueba, una cinta emite números cada 3 segundos (un total de 60 números); el paciente deberá sumar cada nuevo número al inmediatamente anterior.

Existen otras escalas que se utilizan para valorar aspectos específicos de la EM como la afectación visual y la cognitiva, fatiga, calidad de vida... La escala de calidad de vida utilizada en esta tesis doctoral se define en material y métodos.

1.8. DIAGNÓSTICO DE LA EM

A pesar de los avances producidos para identificar personas con EM, la enfermedad sigue siendo un diagnóstico de exclusión. En 1964, Schumacher y cols. definieron tres requisitos para el

diagnóstico de la EM: diseminación en tiempo, diseminación en espacio y exclusión de otras entidades (17).

Los primeros criterios ampliamente utilizados fueron los criterios de Poser; el diagnóstico se apoyaba en pruebas paraclínicas (punción lumbar y potenciales evocados) (18). Posteriormente, algunos autores validaron la RM cerebral y medular para demostrar diseminación en tiempo y en espacio (19,20). Los criterios de McDonald sustituyeron a los criterios de Poser para el diagnóstico e incluyeron la RM cerebral como prueba angular en el diagnóstico (21–24). Tras varias revisiones y actualizaciones, los criterios utilizados en la actualidad para el diagnóstico de la EM son los criterios de McDonald 2017 (24). Éstos siguen manteniendo los tres requisitos descritos por Schumacher en 1965. Su principal ventaja es que permiten un diagnóstico muy precoz, incluso con un único brote de la enfermedad.

1.9. TRATAMIENTO DE LA EM

Desde el punto de vista terapéutico hay que distinguir tres tipos de tratamiento:

- Tratamiento del brote.
- Tratamiento sintomático.
- Tratamiento modificador de la enfermedad.

1.9.1. Tratamiento del brote de EM

El tratamiento del brote es el tema principal de este documento y se discutirá detenidamente en los siguientes apartados.

1.9.2. Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático es utilizado para paliar las secuelas producidas por los brotes o por la progresión de la enfermedad (problemas esfinterianos, espasticidad, alteración de la marcha...). El uso de cannabinoides está aprobado para su uso en la espasticidad refractaria a otros fármacos (25,26). En pacientes con problemas para la deambulación (independientemente del fenotipo clínico), la 4-aminopiridina ha demostrado mejorar la velocidad de la marcha (27).

1.9.3. Tratamiento modificador de la enfermedad en la EM

El uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) ha sufrido un gran avance en los últimos años. El primer TME aprobado para el tratamiento de la EM fue el interferón-beta en el año 1995 (28). En la actualidad, contamos con un total de 10 TME aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en el SCA, la EMRR y las formas progresivas activas de la enfermedad. Además del interferón-beta disponemos de acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina y mitoxantrona. La azatioprina aunque poco utilizada también tiene indicación en el tratamiento de la EM en España (29).

En el año 2018, el anticuerpo monoclonal anti-CD 20 ocrelizumab, fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) para su uso tanto en la EMRR como en la EMPP gracias a dos ensayos clínicos fase III (uno en EMRR y otro en EMPP) que demostraron su eficacia en la disminución de la actividad de la enfermedad y, específicamente, en la progresión de la discapacidad tanto en la EMRR como en la EMPP (30,31). A finales de 2018, este fármaco fue aprobado por la AEMPS para su uso en España en formas activas de EMRR y en formas EMPP tempranas. También recientemente, el siponimod^a ha mostrado eficacia en reducir la progresión de la discapacidad en los formas de EMSP en 1 ensayo clínico fase III (32).

El objetivo de los TME es mejorar el pronóstico de la enfermedad. Estos fármacos han demostrado su capacidad para disminuir la aparición de brotes y de nuevas lesiones en RM, así como la progresión de la discapacidad y la atrofia cerebral. Sin embargo, no siempre son eficaces en todos los pacientes. Para detectar el fracaso terapéutico (que empeora el pronóstico de la enfermedad) se han utilizado diversas aproximaciones. La más utilizada en la actualidad es la escala NEDA o “no evidence of disease activity (33). Existen diferentes tipos de NEDA:

- NEDA-2: sin brotes ni progresión de la discapacidad (sin actividad clínica).
- NEDA-3 (el más utilizado): sin brotes, ni progresión de la discapacidad ni nuevas lesiones en RM cerebral (sin actividad clínica ni radiológica).
- NEDA-4: igual que NEDA-3 pero añadiendo el parámetro de ausencia de atrofia cerebral.

Sin embargo, el NEDA tiene algunas limitaciones ya que, tras 7 años, pocos pacientes permanecen en NEDA y la presencia de actividad mínima no parece empeorar el pronóstico de la enfermedad

^a Fármaco actualmente no comercializado en España

(34). Por ello, algunos autores han comenzado a definir un nuevo concepto denominado MEDA (minimal evidence of disease activity) (35). En la actualidad, no se ha definido qué grado de actividad clínica o radiológica se considera mínimo y permisivo sin empeorar el pronóstico.

1.9.4. Otros tratamientos para la EM. Terapia celular

Además de la terapia farmacológica, podemos utilizar otro tipo de aproximaciones terapéuticas en la EM, como por ejemplo la terapia celular (36).

La terapia celular más utilizada es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Este tratamiento requiere la eliminación previa del sistema inmune del paciente mediante quimioterapia. Este tratamiento de pre-condicionamiento conlleva riesgos debido a la importante inmunosupresión (37).

Otro tipo de terapias celulares no requieren este tratamiento inmuno-ablativo; es el caso del tratamiento con células madre mesenquimales autólogas (MSCs) y con células dendríticas tolerogénicas (ToIDCs) (38,39). En el caso de las MSCs, éstas podrían presentar propiedades inmunológicas y reparadoras (38). Las ToIDCs basan su mecanismo de acción en una reacción inmune específica frente a la mielina; las ToIDCs pueden manipularse *in vitro* y conseguir que presenten antígenos de la mielina a los linfocitos auto-reactivos sin señales coestimuladoras, consiguiendo su anergia e impidiendo así el ataque a la mielina, la desmielinización y el daño axonal (39).

1.9.5. Futuro del tratamiento de la EM

Las estrategias terapéuticas actuales basan su mecanismo de acción en el control de la inflamación. Sin embargo, no existen grandes avances para el control de los mecanismos neurodegenerativos. El futuro del tratamiento de la EM pasará por abordar los mecanismos de neuroprotección y de neurorreparación y remielinización junto con los de la inflamación.

Aunque los fármacos actuales son muy eficaces para el tratamiento de la inflamación, no son infalibles y los pacientes siguen presentando brotes. El tratamiento del brote es un área de investigación prometedora y el objetivo de esta tesis doctoral.

1.10. EL BROTE DE EM

1.10.1. Definición del brote de EM

Inicialmente, el brote de EM fue descrito por J.M. Charcot como una alteración focal de la funcionalidad, que afecta a los tractos de la sustancia blanca, dura más de 24 horas, no tiene una explicación alternativa y es precedida por más de 30 días de estabilidad clínica (40).

En la actualidad el brote de EM (también llamado ataque o exacerbación) se define como la aparición de nuevos síntomas referidos por el paciente y/o signos objetivados por el explorador, típicos de enfermedad desmielinizante, con duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección (23). Los síntomas paroxísticos, pueden ser considerados brotes si se repiten durante al menos 24 horas. También, puede ser considerado un brote un síntoma o signo preexistente que presenta un empeoramiento sin una explicación alternativa que lo justifique. Los brotes son producidos por una inflamación focal del SNC, de curso agudo o subagudo, que daña la mielina o los axones y afecta tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris (41).

Para considerar que dos brotes son diferentes debe haber pasado al menos 1 mes desde el inicio del primer brote y el inicio del segundo. La evolución típica del brote es un inicio agudo o subagudo con empeoramiento en horas o días, hasta llegar a una fase de estabilización o meseta que dura días o semanas y posterior recuperación en semanas o meses. Esta recuperación puede ser total o parcial; si la recuperación es parcial se produce una secuela que queda representada, aunque no siempre, por un aumento de la puntuación en la escala EDSS.

El brote debe de diferenciarse de las llamadas pseudo-exacerbaciones o pseudo-brotes. Los pseudo-brotes son exacerbaciones de síntomas previos y su inicio y resolución coinciden con una situación desencadenante (41). Se producen como consecuencia de bloqueos en la conducción axonal y no por nuevas lesiones focales en SNC. Los desencadenantes principales son la fiebre y la infección, aunque también pueden producirse por otros factores como el estrés y la exposición solar (42). Estas situaciones desencadenantes también pueden favorecer la aparición de brotes, pero en este caso, la duración de la sintomatología excedería de la situación que lo desencadenó (43).

1.10.2. Epidemiología del brote de EM

La frecuencia de los brotes es difícil de determinar, sobre todo si tenemos en cuenta que los pacientes no siempre notifican los brotes y que la enfermedad sigue un patrón impredecible desde

el punto de vista individual (44).

Una revisión de los brazos placebo de 32 ensayos clínicos realizados entre 1980 y 2008 observó que el índice de recaídas era entre 0.27 a 1.66 brotes por año (45).

Este índice de recaídas varía según algunos factores. Existe una variación estacional con aumento en primavera y disminución en invierno, que se cree relacionada con los niveles de vitamina D (46). El índice de recaídas es mayor en las mujeres y en las razas diferentes a la caucásica y disminuye con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad (47). Además, la frecuencia de brotes es mayor en pacientes que previamente han tenido brotes frecuentes (48).

Respecto a la topografía del brote, la mayoría son mono-sintomáticos (71.4%), siendo los síntomas más frecuentes los sensitivos, piramidales y visuales. La topografía del brote depende de varios factores: la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el sexo del paciente y el fenotipo de la enfermedad (49).

En los pacientes jóvenes y al inicio de la enfermedad es más frecuente la aparición de brotes sensitivos (46%), seguidos de los brotes piramidales (22%) y tronco-encefálicos (20%); sin embargo, las alteraciones piramidales, cerebelosas y esfinterianas ocurren más frecuentemente en pacientes de mayor edad que, raramente, presentan sintomatología visual o tronco-encefálica. Las mujeres suelen tener síntomas sensitivos y visuales preferentemente, al contrario que los hombres en los que predominan la afectación piramidal, y tronco-cerebelosa. En relación al fenotipo de la enfermedad, la sintomatología visual es más frecuente en formas no progresivas, sin embargo, los brotes piramidales, cerebelosos y con afectación de esfínteres son más frecuentes en formas progresivas (49).

Un dato importante es la localización de los brotes previos. Haber tenido un brote en una determinada topografía aumenta la probabilidad de afectación del mismo sistema funcional en brotes subsecuentes (principalmente sensitivos y piramidales). Esta probabilidad no es modificada por el hecho de iniciar un TME (49). La explicación de este hecho no está clara pero podría explicarse por 2 factores: 1) propensión inherente/genética de cada individuo o 2) que el daño inflamatorio en una determinada localización disminuye su reserva para resistir nuevos eventos inflamatorios (50). Por su co-localización en la médula espinal, es frecuente la asociación de sintomatología sensitiva, piramidal y esfinteriana (durante el mismo brote y en brotes consecutivos (49).

En relación a la gravedad, aunque los brotes más graves suelen ocurrir en jóvenes, la menor capacidad de recuperación completa en pacientes mayores o con duración mayor de la enfermedad, hacen que éstos acumulen mayor discapacidad. En relación al sexo, las mujeres suelen tener brotes menos graves (49).

Existen diversos factores que pueden favorecer la aparición de brotes. El más importante es la infección, sobre todo ciertos microorganismos como el *M. pneumoniae* y el Virus de Epstein-Barr (51). Fármacos como los bloqueadores del TNF-alfa (52), el periodo post-parto y las terapias de reproducción asistida, particularmente los agonistas de GnRH (53) y el estrés (54) parecen aumentar el riesgo de padecer un brote. La discontinuación de los TME, sobre todo natalizumab y fingolimod, puede provocar la aparición de brotes graves, fenómeno conocido como rebote de la enfermedad (55).

Otros factores parecen disminuir el riesgo de presentar un brote. Es el caso de la infección por helmintos (51).

Las vacunas han sido tradicionalmente relacionadas con la producción de brotes. Sin embargo, en los últimos estudios esta afirmación no se ha mostrado cierta; incluso algunas vacunas, como la del tétanos y la difteria, están consideradas como protectoras (56,57).

1.10.3. Fisiopatología del brote de EM

En la actualidad no se conoce el mecanismo exacto por el que se inicia el fenómeno del brote en la EM. Tampoco está claro el mecanismo por el que tras un punto de máxima discapacidad se produce la remisión clínica, en ocasiones, completa.

1.10.3.1 Producción del brote de EM

La principal teoría que explica la producción del primer brote y de brotes recurrentes es la teoría de propagación de epítipo (figura 1) (58). Según esta teoría, una única molécula similar a un epítipo de la mielina (mimetismo molecular), produciría la activación de un único clon de linfocitos T frente a un único antígeno de la mielina, produciendo el primer brote. A medida que la enfermedad avanza, otros epítipos de la mielina, inicialmente ocultos, podrían producir la activación de otro clon diferente de linfocitos T, explicando la producción de brotes recurrentes. Estos nuevos epítipos pueden ser del mismo antígeno de la mielina (intramolecular spreading) o de antígenos

distintos (intermolecular spreading).

Figura 1: Teoría de la propagación de epítipo

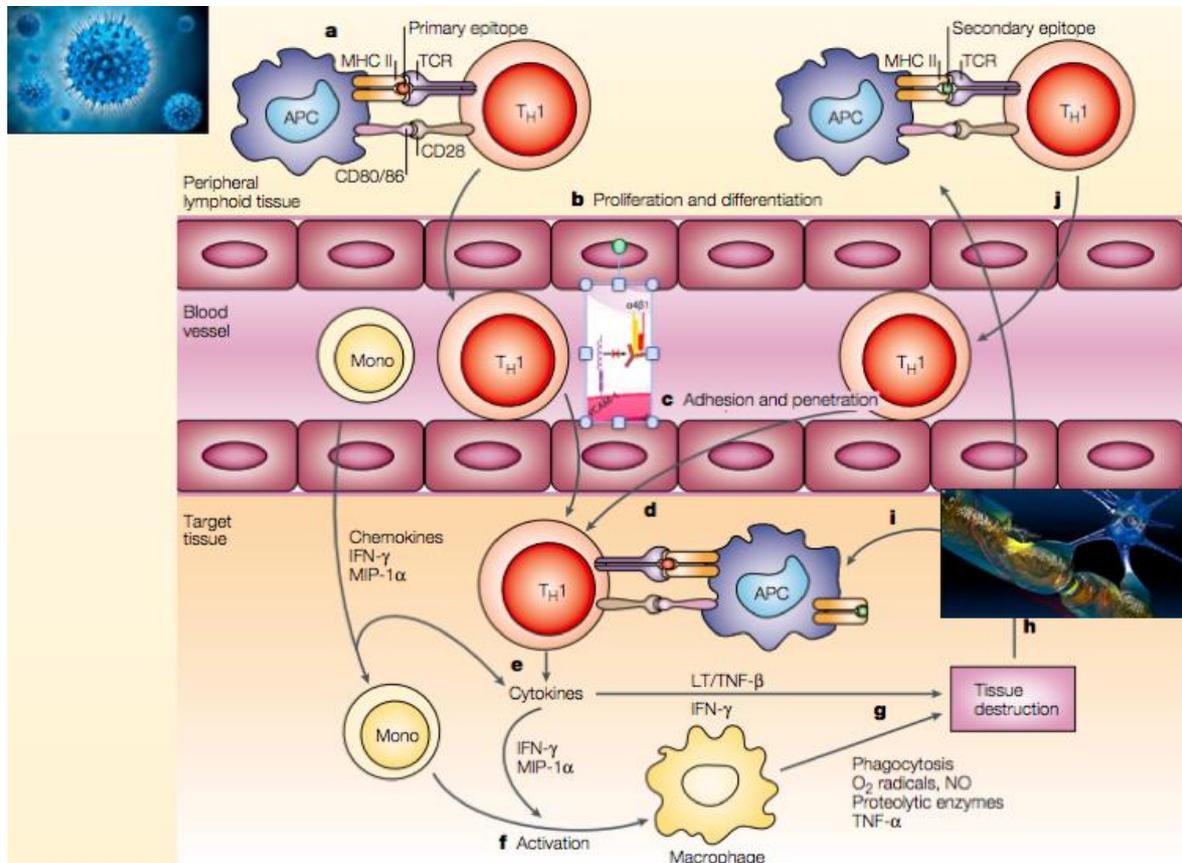


Imagen modificada de: Vanderlugt C, Nature reviews 2002 (59)

El porqué se produce esta activación inicial de linfocitos T frente a la mielina no se comprende completamente, aunque existen circunstancias que pueden favorecer la aparición de brotes:

- Aumento de la temperatura por la interacción entre las neuronas termorreguladoras del hipotálamo y las citocinas (60).
- Presencia de moléculas conocidas como superantígenos, que pueden unirse a los receptores de los linfocitos T fuera del MHC y activarlos (61).
- Periodo post-parto donde se produce una alteración en el balance de células pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, debido, entre otros factores, a la disminución brusca de hormonas (62).

1.10.3.2. Entrada al SNC y lesión de la mielina y los axones

En el SNC no existe un sistema inmune adaptativo, por lo que los linfocitos, una vez activados deben de ir desde la sangre periférica al SNC, cruzando la BHE. Este paso a través de la BHE se

realiza principalmente, aunque no exclusivamente, por las vénulas.

El ambiente inflamatorio, propicia una mayor permeabilidad de la BHE, con la presencia de integrinas en el endotelio y un aumento de las metaloproteasas. Aunque el endotelio puede ser atravesado de diversas formas, la principal es a través de la unión de la molécula de adhesión VCAM-1 del linfocito a la $\alpha 4\beta 1$ -integrina del endotelio de las vénulas (acción bloqueada por el anticuerpo monoclonal natalizumab) (63).

La $\alpha 4\beta 1$ -integrina, además de unirse al VCAM-1, puede unirse a la osteopontina. La osteopontina está presente en los linfocitos CCR2+CCR5+ que son capaces de unirse al endotelio y atravesar fácilmente la BHE (64). Además, la osteopontina produce 2 fenómenos que perpetúan el fenómeno del brote: expresión de mediadores pro-inflamatorios con activación de Th1 y Th17 y disminución de la apoptosis de linfocitos T auto-reactivos (65,66).

Se conocen otras dos vías menos comunes de penetración al SNC. Una de ellas, la utilizan los linfocitos Th17 en los plexos coroideos; éstos se unen a través de su receptor MCAM (molécula de adhesión de célula de melanoma) a la laminina-411 presente en el endotelio inflamado (67). La otra vía es a través de la unión del receptor linfocitario CXCR-7 con CXCL-12 endotelial (68).

Una vez que el linfocito penetra en el SNC, sufre una segunda activación. Tras ello, se produce el ataque a la mielina y el axón produciéndose el brote de EM. También se activa la microglía y aumenta la secreción de citocinas, con quimio-atracción de más células auto-reactivas que perpetúa la inflamación.

1.10.3.3. Remisión del brote de EM

El estudio de la remisión de los brotes de EM nos brinda una oportunidad única para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Aunque la secuencia completa no se conoce, sí que se han demostrado varios cambios a nivel inmunológico.

- Aumento de los linfocitos T reguladores (CD4+CD25+FOXP3+ y CD152+) (69,70).
- Aumento de neurotrofinas 3 y 4 y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (71).
- Supresión de la producción de la IL-17a por los linfocitos TCD4 debido a la vitamina D3 (72).
- Activación de moléculas pro-apoptóticas por el IFN- γ que produce la muerte celular

programada de la microglía en fases tardías (73).

- Aumento de proteínas formadoras de amiloide como la α B-cristalina, localizada en los astrocitos y microglía de la BHE, que bloquea la interacción de osteopontina con α -4 integrinas (74,75).

Finalmente, tras la remisión del fenómeno inmune, la mejoría clínica de los brotes se produce debido a la resolución del edema, la remielinización, la redistribución de los canales de sodio a lo largo de los axones desmielinizados (con mejora de la conducción) y la plasticidad neuronal (76).

1.10.4. Patología del brote de EM

La marca histopatológica de la EM es la placa de desmielinización. Estas placas se distribuyen por todo el SNC, tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris, apareciendo también en la corteza cerebral. Son de localización perivenular. Dependiendo de la presencia o ausencia de la microglía o de la existencia o no de desmielinización, las placas se pueden dividir en: activas, mixtas (activas/inactivas) e inactivas (8,9). En cada una de ellas pueden haber o no fenómenos de remielinización.

1.10.4.1. Placas activas

Son frecuentes en fases precoces de la enfermedad y en las formas recidivantes, aunque pueden aparecer en formas progresivas. Se caracterizan por ser hipercelulares, con presencia de microglía y linfocitos T, y presentar pérdida de mielina. Se clasifican en lesiones desmielinizantes y post-desmielinizantes dependiendo si existen productos de degradación de la mielina dentro de la microglía que indican fagocitosis de la misma. Se han descrito cuatro patrones diferentes (9):

- I: desmielinización asociada a macrófagos.
- II: presencia de macrófagos y depósitos de inmunoglobulinas y complemento.
- III: pérdida de la glicoproteína asociada a la mielina con posterior apoptosis del oligodendrocito.
- IV: daño inicial del oligodendrocito con degeneración de la mielina posterior.

El tipo de placa es importante ya que puede variar la respuesta al tratamiento del brote. Por ejemplo, los pacientes que presentan durante el brote placas activas del tipo II responden mejor a plasmaféresis. Además, se ha sugerido que cada paciente presenta el mismo patrón de placa, independiente del momento de la enfermedad en que se produce (77).

1.10.4.2. Placas mixtas (activas/inactivas)

Son frecuentes en fases tardías y progresivas de la enfermedad. Se caracterizan por tener un centro hipocelular y un anillo de microglía activada que lo rodea. Al igual que las anteriores se pueden clasificar en desmielinizantes y post-desmielinizantes (9). Las placas mixtas desmielinizantes pueden recibir el nombre de placas lentamente expansivas o latentes (“smoldering”).

1.10.4.3. Placas inactivas

Son frecuentes en fases tardías y progresivas de la enfermedad. Se caracterizan por ser placas hipocelulares con bajo número de macrófagos y linfocitos T y ausencia casi completa de oligodendrocitos maduros.

1.10.4.4. Placas de remielinización

Las placas de remielinización se caracterizan por la presencia de axones finamente remielinizados con una corta distancia inter-nodal. Las lesiones completamente remielinizadas se denominan “shadow plaques”

1.10.5. Clínica del brote de EM

La sintomatología del brote de EM es muy diversa y depende de la localización y el tamaño de las placas de desmielinización y de la progresión del proceso neurodegenerativo. Sin embargo, la EM tiene especial predilección por la afectación del nervio óptico, el tronco del encéfalo, el cerebelo, la médula espinal y el cerebro. La evolución suele tener un curso subagudo aunque, a veces, puede manifestarse de forma aguda.

La afectación del nervio óptico provoca una neuritis óptica retrobulbar. Se caracteriza por pérdida de agudeza visual monocular asociada a discromatopsia y dolor a la movilización ocular. El fondo de ojo suele ser normal aunque, a veces, puede aparecer una papilitis. El examen físico puede mostrar defectos campimétricos, sobre todo un defecto difuso en los 30º centrales y un defecto pupilar aferente relativo.

La afectación del tronco del encéfalo produce sintomatología variable. Es frecuente la afectación oculomotora en forma de diplopía, principalmente por oftalmoplejia internuclear; ésta se produce por una afectación del fascículo longitudinal medial y produce una paresia de la aducción del ojo afectado con un nistagmus asociado del ojo contralateral (abductor) en la mirada binocular. Además, la afectación tronco-encefálica puede producir otras afectaciones como hipoestesia facial, neuralgia trigeminal, paresia facial, vértigo, inestabilidad postural, disartria...

La afectación del cerebelo produce principalmente disimetría o incoordinación de las extremidades, ataxia o inestabilidad de la estática y la marcha, alteraciones de la motilidad ocular y disartria. Es frecuente la aparición de temblor intencional.

La afectación medular se manifiesta, generalmente, en forma de mielitis parcial o incompleta. La sintomatología suele ser una combinación variable de alteraciones sensitivas (síntoma más frecuente), motora y autonómica de distribución asimétrica. A nivel sensitivo es característica la afectación de la sensibilidad profunda; puede haber varios patrones de presentación: afectación distal de las extremidades o aislada de una extremidad, déficits parcheados en tronco o extremidades, nivel sensitivo unilateral en tronco, alteraciones sensitivas ascendentes de inicio en extremidades inferiores, etc. A nivel motor se producen paresias y, ocasionalmente, signos piramidales sin debilidad. La clínica autonómica puede afectar a los esfínteres urinario y fecal, produciendo incontinencia, retención o ambas y a la esfera sexual.

La afectación del cerebro puede producir diferentes síntomas y signos. Por su importancia destacan las alteraciones cognitivas (los llamados brotes cognitivos) (78). Una afectación cerebral difusa (sobre todo de sustancia gris) puede manifestarse en forma de deterioro cognitivo, que raramente evoluciona a una demencia. Este deterioro cognitivo es de perfil subcortical y afecta, principalmente a la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria, las habilidades viso-espaciales y las funciones ejecutivas (79).

Un reciente artículo clasificó al brote en 7 fenotipos: piramidal, sensitivo, esfinteriano, cerebeloso, tronco-encefálico, visual y cerebral (80).

Existen otro tipo de síntomas denominados paroxísticos. Se caracterizan por una duración menor de 24 horas. Si su duración excede las 24h pueden ser considerados brotes. Los más característicos son la neuralgia del trigémino por la afectación tronco-encefálica y el signo de Lhermitte por placas localizadas en la médula cervical. El aumento de temperatura puede producir visión borrosa en

pacientes que han sufrido una neuritis óptica previa (fenómeno de Uhthoff).

La importancia clínica de los brotes es capital. Por un lado, definen el principal fenotipo clínico de la EM (EMRR). Por otro lado, son una manifestación clínica de actividad y, por ello, importantes para valorar una respuesta sub-óptima a los TME y para clasificar las formas progresivas en activas, brindando una oportunidad terapéutica en estas formas (11).

1.10.6. Radiología del brote de EM

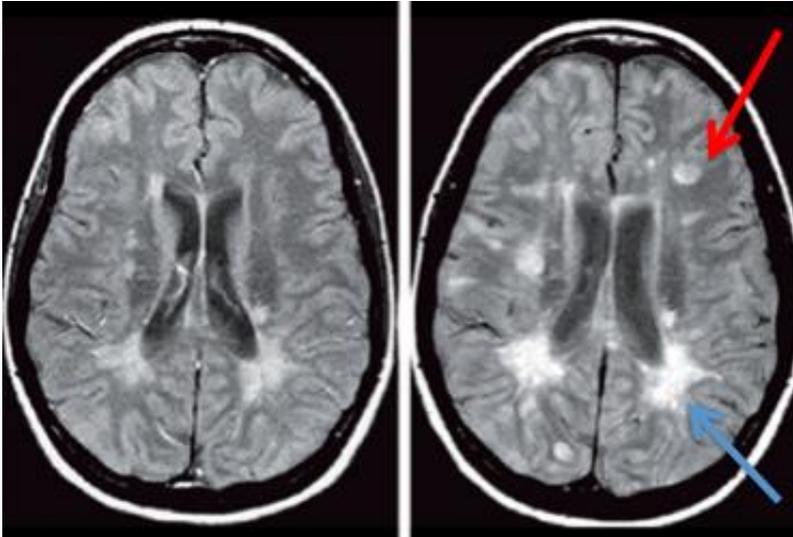
Según la nueva clasificación de Lublin la actividad puede ser clínica, definida como la presencia de brotes, o radiológica (11). Sin embargo, no existe una correlación exacta entre la presencia de brotes y la actividad radiológica. En ocasiones, puede haber actividad en RM sin que aparezcan síntomas o signos clínicos. Otras veces, el paciente con EM presenta un brote y la RM cerebral y medular no presenta actividad. Eventualmente, síntomas inespecíficos como la fatiga, que no se consideran brotes, pueden tener representación en forma de actividad radiológica.

1.10.6.1. Actividad en RM

Aunque no son totalmente equiparables, la actividad clínica suele ir acompañada de actividad radiológica. La actividad radiológica se suele manifestar de dos maneras:

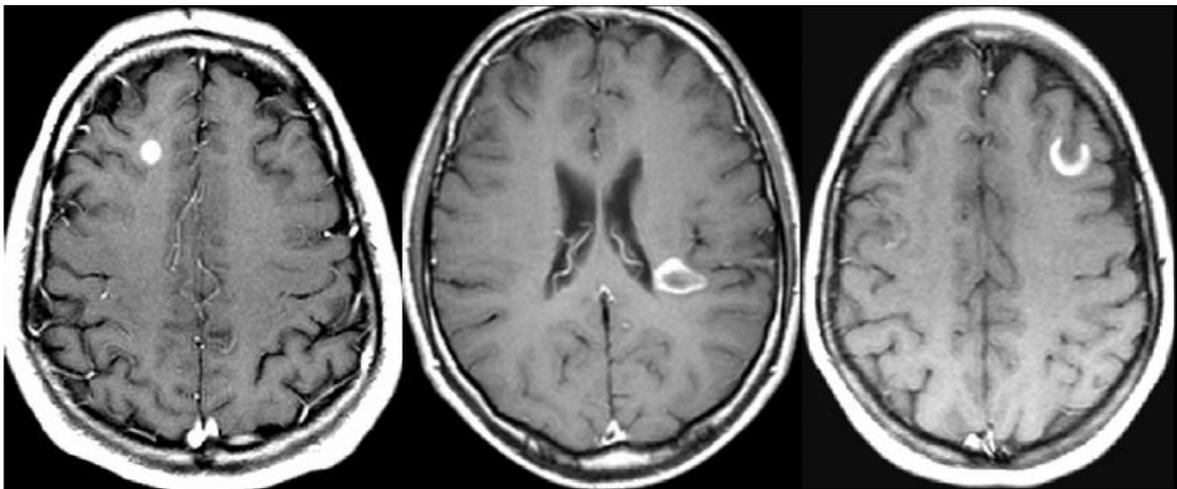
- Secuencias T2: aumento de las lesiones ya existentes o aparición de nuevas lesiones no presentes en controles anteriores (aumento de la carga lesional) (figura 2).
- Secuencias T1: realce de las lesiones presentes en secuencias T2 al administrar contraste con gadolinio en las secuencias T1 (81). La captación de contraste se produce por un aumento de la permeabilidad de la BHE debida a la inflamación (82). Suele preceder a la clínica (83) y tiene una duración entre 6-8 semanas, aunque puede ser mayor en las lesiones de mayor tamaño (84,85). Existe una relación lineal entre el número de lesiones captantes y la gravedad del brote (86). La captación de contraste aparece en las lesiones agudas y, también, en lesiones crónicas reactivadas, siendo menos frecuente en las formas progresivas. La captación de contraste puede presentar diferentes formas: nodular, anillo completo o anillo incompleto. El anillo incompleto es un signo muy específico de lesiones desmielinizantes; la zona que no capta contraste es el lugar donde hay menos actividad inflamatoria y corresponde a la zona que contacta con la sustancia gris (figura 3). La dosis de contraste que suele utilizarse es de 0.1µmol/Kg con adquisición de la imagen al menos tras 5-10 minutos de la inyección (87).

Figura 2: lesiones en secuencias T2



* Imagen modificada de Wattjes MP, Nat Rev Neurol 2015. Flecha roja: nueva lesión en T2; flecha azul: aumento de lesión en T2 (88)

Figura 3: Tipos de lesiones captantes de gadolinio.



*Imagen extraída de Rovira A, Neurología 2010 Imagen izquierda: realce nodular; imagen central: realce en anillo completo; imagen derecha: realce en anillo incompleto (89).

La RM es más sensible que la clínica para la detección de inflamación ya que la aparición de actividad radiológica es 5-10 veces más frecuente que la presencia de brotes. La actividad radiológica que se manifiesta en pacientes asintomáticos se denomina actividad subclínica (90). Que las lesiones de la RM cerebral y medular se manifiesten en forma de brotes depende de muchos factores, sobre todo de la topografía, el tamaño y el número de lesiones de nueva aparición (91).

1.10.6.2. Brotes sin actividad radiológica

En ocasiones, al realizar un estudio radiológico de pacientes en brote, no detectamos actividad radiológica. Aunque algunos autores están de acuerdo en descartar brote si no hay T1Gd+ (81), se ha observado, sin embargo, que no todos los brotes muestran T1Gd+ (92).

Hay que tener en cuenta algunas consideraciones que dificultan la detección de actividad radiológica:

- Problemas técnicos: reposicionamiento de las imágenes, grosor de corte y calidad de adquisición de las imágenes.
- Momento de adquisición de la imagen (hacer la RM fuera del brote).
- Tipos de lesiones: las lesiones agudas alteran de forma importante la BHE y captan contraste intensamente; sin embargo, las lesiones crónicas activas lo hacen de forma menos intensa y pueden no visualizarse con el contraste.
- Defectos en los protocolos de adquisición de las secuencias con contraste: retraso entre la administración de contraste y la adquisición de la imagen, dosis de contraste y tipo de contraste utilizado.
- Alta carga lesional: dificulta la detección de nuevas lesiones en T2 o aumentadas de tamaño.

Algunas técnicas para mejorar la detección de inflamación a nivel radiológico son el uso de doble o triple dosis de contraste (0.2-0.3 $\mu\text{mol/Kg}$) y el retraso en la adquisición de la imagen: usar una adquisición precoz (5-10 minutos) y otra tardía (20-30 minutos); estas estrategias aumentan la sensibilidad pero disminuyen la especificidad. El ratio de transferencia de magnetización puede ser útil en la detección de lesiones agudas; este coeficiente disminuye durante dos fenómenos que se producen durante el brote: el aumento del agua libre (edema e inflamación) y la disminución de macromoléculas (desmielinización) (81).

1.10.7. Marcadores biológicos en el brote de EM

No existe ningún marcador biológico que sustituya a la detección de brotes.

Los neurofilamentos son un biomarcador cada vez más utilizado en la EM. Los neurofilamentos de cadena ligera pueden detectarse en suero de forma muy sensible (93). Están aumentados en los pacientes que han presentado un brote dentro de los 60 días anteriores a su determinación. Además, su aumento, se relaciona con un mayor riesgo de brote durante 1-2 años (94).

1.10.8. Diagnóstico del brote de EM

Ante la aparición de sintomatología sugestiva de brote, el paciente debería de tener la posibilidad de contactar con profesionales de la salud. Muchas veces el primer contacto será el personal de enfermería especializado en neurología o EM (95).

El diagnóstico del brote es fundamentalmente clínico. El principal objetivo es la exclusión de pseudo-brotos. Para ello, en algunas ocasiones, debemos realizar una analítica sanguínea y urinaria para descartar infecciones que pueden manifestarse como un aumento de la discapacidad en pacientes con EM, sobre todo en fases avanzadas. La RM cerebral/medular no está indicada actualmente para el diagnóstico del brote de EM.

Además del pseudobrote, se deben descartar las siguientes entidades (96).

- *Otras enfermedades neurológicas no EM* (síndrome del túnel del carpo, ictus...).
- Ante un paciente en tratamiento con TME, sobre todo natalizumab, debemos de tener en cuenta la posibilidad de una LMP (97).
- *Síntomas paroxísticos con duración < 24h* (Lhermitte, espasmos tónicos, neuralgia del trigémino...). Como dijimos anteriormente, a pesar de que sean paroxísticos, si la duración en >24h se pueden considerar brotes.
- *Fluctuaciones diarias*: suelen ser estereotipadas y con una frecuencia desproporcionada.
- *Inicio de una forma progresiva con sintomatología fluctuante*.
- *“Brotos” funcionales (psicógenos)*, que pueden llegar hasta a 2/3 de las consultas en el ámbito de la medicina general (98).

1.10.9. Pronóstico a corto plazo

Entre el 33-50% de los brotes presentan secuelas neurológicas (99), siendo el sistema funcional piramidal el que más se daña por los brotes de EM (80). El brote de EM es el máximo productor de discapacidad en las fases iniciales de la enfermedad y podría ser el sustrato inicial del proceso neurodegenerativo (100).

La evolución clínica esperada tras el tratamiento del brote con los corticoides es variable. Sin embargo, muchos estudios coinciden que la recuperación es máxima durante los primeros 3 meses, evidente hasta los 6 meses y puede alargarse hasta los 12 meses.

Un estudio británico que siguió durante 12 meses a 226 brotes tratados con corticoides mostró que el 76.2% de los pacientes mejoraban a los 2 meses y el 23.8% no mejoraban o empeoraban levemente. A los 6 meses el 28.7% mejoraron y el 11.3 tuvieron un leve empeoramiento. Entre los 6 y los 12 meses casi el 50% se mantuvieron estables, alrededor del 20% mejoraban y el 30% tuvieron un empeoramiento. La recuperación completa (mismo EDSS que antes del brote) se ha descrito de un 50% a los 2 meses y de un 60% a los 6 meses. Un déficit grave (empeoramiento > 2 puntos) puede ocurrir en 15% a los 2 meses y 11.4% a los 6 meses (101,102). Otros estudios han valorado la recuperación clínica al mes del tratamiento con MP; un meta-análisis mostró que el 45% de pacientes con corticoterapia oral y el 59% con intravenosa mejoraban en la escala EDSS (103); ensayos clínicos más recientes revelan una mejoría entre el 65-80% de los pacientes (104,105).

El tratamiento concomitante con TME disminuye la gravedad de los brotes. Además, algunos autores han mostrado que pacientes bajo tratamiento inmunomodulador pueden presentar un mayor grado de recuperación del brote; estos datos no se han replicado en todos los estudios (106).

La aparición de secuelas tras el brote depende de varios factores. Con respecto a la topografía, los brotes con afectación sensitiva, visual y de tronco-encéfalo presentan mejor pronóstico, siendo frecuente la recuperación incompleta en los brotes piramidales, esfinterianos, cerebelosos y cognitivos, sobre todo en formas progresivas (49). La aparición de secuelas también es más frecuente en pacientes de mayor edad o mayor tiempo de evolución de la enfermedad, en los brotes graves o multifocales (99,101,107). Pacientes con una discapacidad previa mayor al brote tienen una peor recuperación y brotes más graves que los pacientes con una discapacidad previa menos importante (108).

1.10.10. Pronóstico a largo plazo

El efecto de los brotes en la discapacidad a largo plazo es un tema controvertido.

Para algunos autores, el efecto de la recaída a largo plazo parece ser poco importante si lo comparamos con la discapacidad acumulada durante la fase progresiva (109). Además, cuando la discapacidad llega a un determinado umbral (EDSS 3), la enfermedad progresa de forma similar en todos los pacientes, independientemente de los brotes que sucedieron al inicio de la enfermedad (16).

Sin embargo, al igual que el pronóstico de la enfermedad es peor cuando ocurren recaídas durante los primeros años de enfermedad, los brotes que ocurren de forma tardía (durante la fase progresiva de la enfermedad), aceleran el tiempo hasta una discapacidad mayor (110).

Un reciente estudio observacional multinacional que evaluó un total de 34.858 brotes encontró que una mayor frecuencia de brotes se relaciona con mayor discapacidad; además, calcularon que cada brote estaba asociado con un incremento de discapacidad de 0.16 puntos en la escala EDSS. Este acúmulo de discapacidad es mayor cuando hay afectación piramidal, esfinteriana, cerebelosa y poli-sintomática (80). Los brotes de neuritis óptica se relacionan, sin embargo, con un mejor pronóstico (111). El fenotipo del brote predijo un incremento del sistema funcional correspondiente, por ejemplo, brotes motores conducen a un aumento de puntuación en el sistema piramidal del EDSS; también predicen un aumento de la discapacidad en los sistemas funcionales relacionados: los brotes piramidales empeoraban la clínica esfinteriana y viceversa, y los brotes cerebelosos incrementaban la afectación tronco-encefálica y viceversa (80).

Respecto al sexo, el pronóstico a largo plazo es peor en hombres a pesar de que son las mujeres las que tienen una tasa de brotes más alta. Esto se entiende si se observa la topografía del brote más frecuente en cada sexo ya que las mujeres suelen tener brotes sensitivos y visuales que como vimos presentan una recuperación completa con mayor frecuencia (49).

1.10.11. Tratamiento del brote de EM

En líneas generales, el manejo del brote se realiza combinando el tratamiento farmacológico con el tratamiento no farmacológico, principalmente la rehabilitación (96,112). La enfermería especializada en EM es un pilar fundamental en el cuidado de los pacientes con EM; suponen un nexo de unión con el médico de familia y suelen ser el primer contacto del paciente que sufre un brote (113).

El tratamiento farmacológico de primera línea son los corticoides. El tratamiento corticoideo consigue una recuperación más rápida de la sintomatología del paciente; sin embargo, no influye en la recuperación del brote a largo plazo ni en la aparición posterior de nuevos brotes (114–116). Aunque la evidencia apoya el tratamiento del brote con corticoides, a nivel individual, la respuesta es impredecible y puede ser diferente en los brotes subsiguientes.

Existen datos sorprendentes en relación al tratamiento del brote con corticoides. En primer lugar, no todos los brotes de EM reciben tratamiento específico con corticoides: un estudio donde se

analizaron 34.858 de una base internacional objetivó que tan solo un 53% de los brotes son tratados con corticoterapia, siendo el tratamiento con corticoides un reflejo de brotes más graves e incapacitantes (80). Respecto al personal proveedor de salud del paciente con EM (neurólogos especializados en EM, enfermeras...), un estudio canadiense puso de manifiesto que existen diferencias importantes entre la vía de administración, la dosis y el corticoide utilizado para el tratamiento (117). Respecto a los pacientes, resultados recogidos a través de cuestionarios auto-completados revelaron que, aunque el tratamiento del brote produce una sensación subjetiva de mejores resultados de salud, algunos de los pacientes percibieron una recuperación parcial o incluso un empeoramiento de sus síntomas (118).

Esto hace necesario un consenso amplio sobre el tratamiento del brote y algunos autores han planteado una estrategia de decisión compartida con el paciente (119).

1.10.11.1. Mecanismo de acción de los corticoides

El tratamiento principal del brote de EM son los corticoides.

Los corticoides tienen una acción pleiotrópica y su principal mecanismo de acción se basa en su unión al receptor intracelular del corticoide (GR). El efecto anti-inflamatorio depende fundamentalmente de la actividad glucocorticoide.

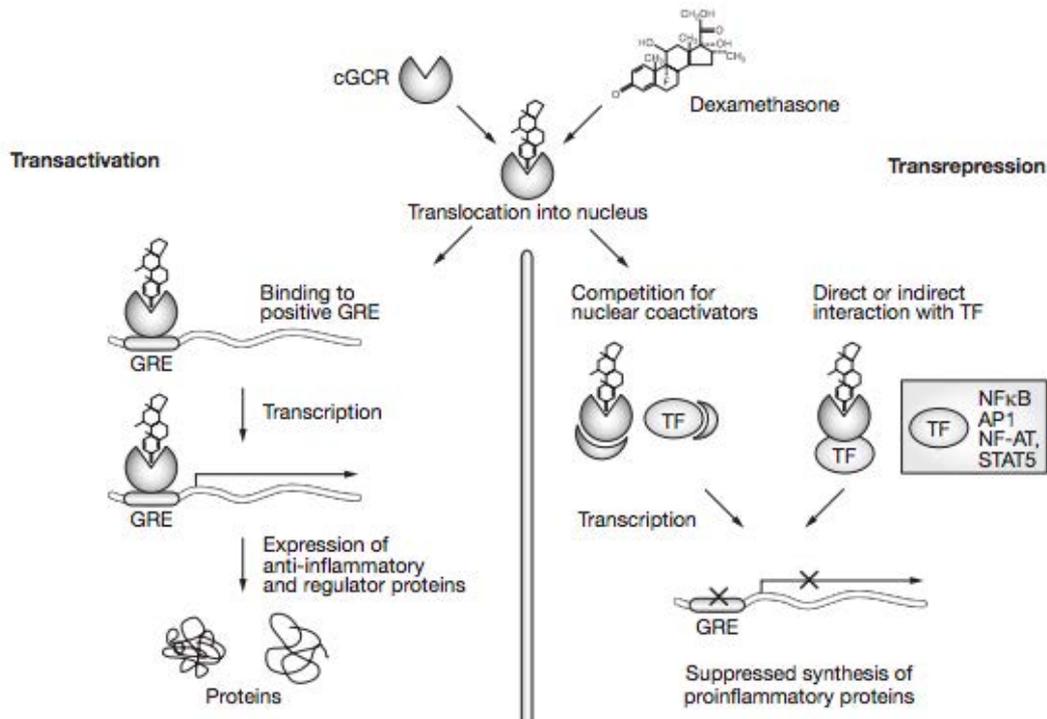
Debido a que son muy lipofílicos, los corticoides, una vez dentro del torrente sanguíneo, son capaces de atravesar las membranas celulares y llegar al citosol. En el citosol se encuentra el principal receptor de los corticoides y el que media la mayoría de sus funciones: el GR (120). Los GR tienen varias isoformas debido al splicing alternativo, y el efecto del tratamiento corticoide depende de la cantidad relativa de cada una de estas isoformas (121). Normalmente, el GR está inactivo en el citosol por unión con las proteínas de shock térmico; tras su unión al corticoide, el GR se separa de ellas y se activa. Una vez activo puede llevar a cabo diferentes funciones: genómicas y no genómicas (figura 4) (120,122).

A nivel genómico el GR activo se transloca al núcleo y se dimeriza funcionando como un factor de transcripción; es decir, se une a sitios específicos del ADN denominados elementos de respuesta al glucocorticoide (GRE). Los GRE modulan la expresión de múltiples genes relacionados con el sistema inmune: aumentan la expresión de genes de citocinas anti-inflamatorias (IL-10, TFG- β y proteína inhibidora κ -B) y de proteínas reguladoras e inhiben los genes de citocinas pro-

inflamatorias (IFN- γ y el TNF- α) (120,122,123). Este mecanismo como factor de transcripción se conoce como trans-activación.

Los cambios no genómicos pueden ser producidos por los GR o por otras vías. Los GR pueden bloquear directamente proteínas como el factor de transcripción NF- κ B o producir moléculas que bloqueen sustancias activadas por la inflamación (mecanismo denominado trans-represión). Los efectos no genómicos producidos por vías diferentes a los GR se observan sobre todo con las altas dosis de corticoides y dependen de la dosis administrada; entre estos efectos se encuentran el incremento de la fluidez de la membrana mitocondrial, la apoptosis de la mitocondria y la unión a proteínas de membrana similares a GR que se acoplan a proteínas G (124).

Figura 4: mecanismo de acción de los corticoides



*Imagen modificada de Stahn C, Nat Clin Pract Rheumatol 2008 (125)

Aunque los efectos no genómicos de los corticoides producen efectos anti-inflamatorios, también pueden producir diversas alteraciones deletéreas en el SNC como la disminución en la espinogénesis de las dendritas (126), el aumento de la muerte neuronal por excitotoxicidad e isquemia (127) y el bloqueo de la remielinización (128).

Por último, algunos estudios han mostrado que los corticoides, incluso a dosis altas, pueden producir efectos pro-inflamatorios. Esto se ha observado, principalmente cuando se instaura el

tratamiento antes de que ocurra el daño en el SNC. En EM, este escenario lo podemos encontrar en pacientes con brotes o lesiones recurrentes, en situaciones de inflamación crónica o estrés y en pacientes que reciben de nuevo tratamiento para el mismo brote (129).

1.10.11.2. Mecanismo de acción de los corticoides y relación con la dosis

Se consideran dosis bajas de corticoides dosis de <7.5mg de prednisona al día (equivalente a 6mg de MP); estas dosis saturan el GR alrededor de un 40-50%. Dosis medias de 7.5-30mg día de prednisona (equivalentes a 6-24mg de MP), saturan el receptor >50% pero no totalmente. Dosis altas de 30-100mg día de prednisona (equivalentes a 24-80mg de MP), saturan casi completamente el receptor. Finalmente, dosis muy altas de >100mg de prednisona día (equivalentes a >80mg de MP) o pulsos de >250mg día (equivalentes a 200mg de MP), saturan completamente el receptor GR; además, inducen una descarga y re-ocupación del mismo así como aumento de su síntesis lo que hace que lleve a cabo todos los efectos no genómicos comentados anteriormente (125).

1.10.11.3. Mecanismo de acción de los corticoides en el brote de EM

Existen múltiples efectos por los cuales los corticosteroides pueden mejorar la sintomatología del brote. Los principales efectos lo llevan a cabo en el sistema inmune y en la BHE (130). Estos efectos no son inmediatos ya que dependen de su efecto como moduladores de factores de transcripción por lo que la respuesta clínica puede no ser inmediata tras el tratamiento.

1.10.11.3.1. Efectos inmunológicos

A nivel inmunológico, los corticoides producen una alteración del perfil de secreción de citocinas, un cambio en la distribución y activación de los linfocitos T y efectos indirectos por inhibición de otras sustancias.

1.10.11.3.1.1. Efectos sobre las citocinas

Se ha observado que los pacientes con EM muestran una mayor expresión de receptor para la IL-12, un potente inductor de la respuesta Th1 (131).

Los corticoides disminuyen la producción de IL-12; además, son capaces de disminuir la secreción de otras citocinas pro-inflamatorias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, IL-18, IFN- γ y TNF- α , aumentando la producción de citocinas anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- β (132–136).

1.10.11.3.1.2. Efectos sobre los linfocitos T

Los corticoides pueden producir 2 fenómenos en los linfocitos T: disminución de su activación y disminución del número de linfocitos en el SNC.

La disminución de la activación de los linfocitos T se produce porque los corticoides disminuyen la producción de la molécula coestimuladora CD86 cuando el linfocito T entra en contacto con su antígeno a través de una célula presentadora de antígeno.

Los corticoides producen una disminución del número de linfocitos T en el SNC por 3 motivos:

1. Inducción de apoptosis del linfocito T mediante el aumento de molécula Fas (CD95) (137).
2. Disminución del paso de linfocitos T a través de la BHE (ver apartado 1.10.11.3.2.)
3. Redistribución de los linfocitos T del SNC a los órganos linfoides secundarios.

Un posible mecanismo de la redistribución de los linfocitos T a los órganos linfoides secundarios es el aumento del receptor de quimiocinas CXCR4 en la membrana del linfocito. Este receptor se une a su ligando CXCL12 que está presente en órganos linfoides secundarios y en las meninges, lo que produce una retención de los linfocitos T en los órganos linfoides secundarios y los espacios perivasculares (138,139). Esta redistribución, permite el cambio en la proporción de subpoblaciones linfocitarias, aumentando el número de linfocitos T reguladores como los TCD39 (140).

1.10.11.3.1.3. Efectos indirectos

Debido a la inhibición de la producción de óxido nítrico y TNF- α , los corticoides evitan la apoptosis de los oligodendrocitos (132).

1.10.11.3.2. Efectos a nivel de la BHE

A nivel de la BHE, los corticoides producen una disminución del paso de agua a su través así como un decremento de su permeabilidad (141).

En condiciones fisiológicas, la BHE es impermeable a la mayoría de sustancias. Esto es debido a que los capilares no están fenestrados, el espacio entre membranas celulares endoteliales está ausente (“tight junctions”) y asocia también una membrana basal de colágeno tipo IV.

Como explicamos anteriormente, durante el brote de EM, se produce un aumento de expresión de moléculas de adhesión e integrinas (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, α -4-integrina, LFA-1...) y un aumento de la producción de metaloproteasas que aumenta la permeabilidad de la BHE y el paso de linfocitos al SNC (142). El tratamiento con metilprednisolona (MP), por un lado, inhibe la expresión de metaloproteasas 1 y 9 y, por otro, disminuye la producción de las moléculas de adhesión (143). Además, el TNF- α y el IFN- γ inducen la producción de moléculas de adhesión; la disminución de TNF- α e IFN- γ por dosis altas de MP (no en el caso de dosis bajas), disminuye de manera indirecta la producción de moléculas de adhesión (144).

Todos estos efectos sobre la BHE no son permanentes y tienen poca duración. Un estudio realizado por Miller y Cols mostró que tras el tratamiento con altas dosis de MPiv desaparecían las T1Gd+ en la RM cerebral; sin embargo, a los pocos días de suspender el tratamiento aparecían nuevas lesiones captantes o se reactivaban lesiones previas (145).

1.10.11.4. Cambios en la RM cerebral por la corticoterapia

Los corticoides producen una disminución de las T1Gd+, sin producir cambios en las lesiones en T2 ya existentes (146,147). Este efecto es transitorio, apareciendo actividad de nuevo durante el seguimiento, incluso durante los primeros días (83,145). La aparición de nuevas lesiones captantes no siempre se relaciona con empeoramiento clínico (145); además, la eficacia clínica del corticoide es mayor cuanto mayor número de lesiones captantes existen (148). A veces, tras la supresión del tratamiento corticoideo puede producirse un rebote de la actividad.

El tratamiento corticoideo también disminuye la conversión de las lesiones captantes de contraste en agujeros negros, aunque su importancia clínica es desconocida (149). Además, la utilización de dosis altas en periodos cortos de tiempo producen una disminución transitoria del volumen cerebral, máxima al primer mes y prolongada hasta el tercer mes; esta atrofia es mayor cuanto mayor número de lesiones captantes existen (150). A largo plazo, no producen disminución del volumen cerebral y podrían prevenir la aparición de la atrofia (151).

1.10.11.5. Cambios en algunos biomarcadores por la corticoterapia

El tratamiento corticoideo disminuye la producción intratecal de inmunoglobulinas durante meses aunque el número de bandas oligoclonales disminuyen de forma discreta (146). Además, pueden disminuir la concentración de neurofilamentos en suero (152).

1.10.11.6. Evolución histórica del tratamiento del brote de EM. Primeros pasos

Al inicio del Siglo XX, el único tratamiento aprobado para el brote de EM era el reposo ya que se pensaba que acortaba la duración del brote y ayudaba a su recuperación (153).

El primer fármaco que demostró su utilidad para el tratamiento del brote de EM en un ensayo clínico fue la ACTH (154). Este fármaco fue aprobado en 1978 por la FDA tras los resultados positivos en un ensayo clínico doble ciego multicéntrico y controlado con placebo que incluyó a 197 pacientes (155).

Posteriormente, la eficacia y seguridad entre ACTH y los corticoides (en diferentes posologías) ha sido comparada en diversos ensayos clínicos. Todos ellos fallaron en demostrar diferencias considerando mejor opción para el tratamiento del brote de EM el corticosteroide, al tener un coste menor y una mejor pauta de dosificación (156–159).

Debido a que se creyó que la eficacia de la ACTH era debida, principalmente, a su efecto glucocorticoideo, desde los años 1970, los corticoides a dosis altas fueron el principal tratamiento del brote de EM.

1.10.11.7. Tratamiento, ¿con qué tipo de corticoide?

A la hora de comparar diversos tipos de corticoides no existen ensayos clínicos bien diseñados.

Milanese y cols realizaron un ensayo con dosis bajas de corticoides: 10 pacientes recibieron dexametasona intravenosa 8mg en dosis descendentes y 10 pacientes recibieron metilprednisolona intravenosa 40mg en dosis descendentes; los pacientes en el grupo de dexametasona tuvieron una mejora del EDSS mayor en los días 7 y 30 siendo los resultados estadísticamente significativos (158).

Años después, La Mantia y cols compararon la dexametasona intravenosa 8mg en dosis

descendentes (11 pacientes) con dosis más altas de metilprednisolona intravenosa (1000mg en dosis descendentes en 10 pacientes y no encontraron diferencias significativas entre ambos corticoides (160).

Parece que las diferencias encontradas inicialmente eran debidas a la diversidad de dosis más que al tipo de corticoide utilizado. La dexametasona podría ser una opción en pacientes alérgicos o intolerantes a metilprednisolona.

1.10.11.8. Tratamiento, ¿qué vía de administración?

Respecto a la vía de administración, la opción preferida durante muchos años ha sido la vía intravenosa.

Un importante ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo (The Optic Neuritis Treatment Trial) publicado en 1992 comparaba la vía oral y la vía intravenosa en los episodios de neuritis óptica (no pacientes con EM). Compararon 3 brazos de tratamiento: 151 pacientes recibieron tratamiento con MPiv 1000mg/24h 3 días seguido de prednisona oral 1mg/Kg/día durante 11 días, 156 pacientes recibieron tratamiento con prednisona oral 1mg/Kg/día durante 14 días y 150 pacientes recibieron placebo. Los resultados mostraron que la MPiv fue superior en cuanto a la rapidez de recuperación de la función visual, prolongada al menos 6 meses y que el tratamiento oral aumentaba el número de nuevos episodios de neuritis óptica durante los primeros dos años (161).

Un ensayo clínico posterior del mismo grupo aleatorizó pacientes con neuritis óptica a recibir tratamiento con MPiv 250mg/6h durante 3 días + prednisona oral 1mg/Kg/día durante 11 días o a recibir prednisona oral 1mg/Kg/día durante 14 días. El ensayo demostró que el grupo de tratamiento oral tenía un mayor riesgo de desarrollar EM tras 2 años de seguimiento si tenían lesiones desmielinizantes en la RM cerebral, significación que se perdía a los 4 años (162).

Debido a estos resultados, la vía intravenosa ha sido considerada durante mucho tiempo la principal y única opción elegida para el tratamiento. Sin embargo, durante los siguientes años, dos son los hechos que nos han hecho cuestionar estos resultados, considerando la vía oral una opción razonable en la actualidad: 1) no se ha demostrado que el tratamiento oral aumente el riesgo de brotes y 2) varios ensayos clínicos han mostrado una eficacia clínica y radiológica similar entre la vía oral e intravenosa.

Por un lado un ensayo clínico doble ciego y randomizado mostró que la vía oral no aumentaba el riesgo de brotes respecto a la intravenosa en pacientes con EM. En este ensayo se aleatorizaron 38 pacientes a recibir MPiv 1000mg/24h durante 3 días y 42 pacientes a recibir MPo 48mg/24h, 24mg/24h y 12mg/24h todos durante 7 días. El ensayo mostró que tras 2 años de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto al índice de recaídas ($p=0.3$); además, tampoco se observaron diferencias en el tiempo y gravedad de la primera recaída tras el brote inicial y en el número de pacientes libres de brotes (163).

Por otro lado, se han diseñado múltiples estudios comparando la vía oral y la intravenosa de MP que no han mostrado diferencias clínicas ni radiológicas.

El grupo de Le page E y Cols, mostró que la vía oral no era inferior a la vía intravenosa en el tratamiento del brote respecto a variables clínicas. Este grupo realizó el ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego con mayor número de pacientes hasta la actualidad; 99 pacientes recibieron MPiv 1000mg/24h durante 3 días y 100 pacientes recibieron MPo 1000mg/24h durante 3 días. El objetivo primario no mostró diferencias significativas entre la proporción de pacientes que mejoraron ≥ 1 punto en el EDSS al mes entre ambas vías de administración (tanto en la puntuación EDSS global como en el sistema funcional más afectado). Ambos tratamientos fueron similares respecto al número de nuevas recaídas durante el seguimiento de 6 meses (objetivo secundario) (105).

Martinelli V y cols realizaron un ensayo clínico donde comprobaron que ambas vías son efectivas en reducir la actividad radiológica. Aleatorizaron 20 pacientes a recibir MPiv 1g/24h durante 5 días y a 20 pacientes a recibir MPo 1g/24h durante 5 días. El objetivo primario mostró que en ambos grupos se producía una disminución similar de T1Gd+ durante la 1ª semana; tampoco hubo diferencias en cuanto a la reducción de T1Gd+ a la semana 4 ni en la aparición de lesiones nuevas en T2 a la semana 1 y 4 (objetivos secundarios) (147).

Estos estudios utilizaron dosis iguales de MP oral e intravenosa; sin embargo, la biodisponibilidad de la MPo es del 80%, por lo que no son dosis bioequivalentes (1000mg de MPiv equivalen a 1250mg de MPo) (164). Teniendo esto en cuenta, un ensayo clínico mostró que la MPo a dosis bioequivalentes no es inferior a la MPiv en cuanto a variables clínicas y radiológicas. Este estudio aleatorizó 24 pacientes a recibir MPiv 1000mg/24h durante 3 días y 25 pacientes a recibir MPo 1250mg/24h durante 3 días. El objetivo primario mostró que no había diferencias en cuanto a la mejora del EDSS, del número de T1Gd+ y de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a los 4 semanas entre ambas dosis (104). Además, mostró un efecto biológico similar entre ambas vías

de administración sin encontrar diferencias respecto a la concentración de citocinas (136).

Dos revisiones Cochrane y 1 meta-análisis reciente han analizado conjuntamente los ensayos clínicos realizados hasta la fecha comparando la MPiv y la MPo en el tratamiento del brote de EM (tabla 1). Las 2 revisiones Cochrane concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos vías de administración respecto a la mejora clínica de la escala EDSS al mes y en la aparición de T1Gd+; también señalaron que los resultados deben tomarse con precaución debido al bajo número de pacientes de los ensayos y la falta de rigurosidad metodológica (103,165). Para superar estas limitaciones, Liu S y cols llevaron a cabo un meta-análisis donde analizaron 5 ensayos clínicos comparables y bien diseñados con un mayor número de pacientes (200 en el grupo de MPiv y 198 en el grupo de MPo). En el meta-análisis no hubo evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($p=0.45$). Los autores concluyeron que no existían diferencias significativas entre la vía oral e intravenosa respecto a la mejoría clínica a las 4 semanas, sugiriendo que podemos reemplazar la vía intravenosa por la oral (tabla 1) (166).

Todos los artículos muestran un perfil de seguridad y tolerabilidad similar entre ambas vías de administración por lo que la posibilidad de complicaciones del acceso venoso, la comodidad del tratamiento en el domicilio y el menor coste económico hacen de la vía oral el mejor tratamiento demostrado (167,168).

Tabla 1: Estudios sobre vías de administración

	Nº pacientes IV Oral	Posología IV Oral	Objetivo primario	p
Beck 1992	151	1g/ 3días + prednisona 1mg/Kg/11 días	Función visual *2º: recurrencias	0.0001 *0.02
	156	prednisona 1mg/Kg/14 días		
Alam 1993	18	0.5g/5 días	EDSS 28 días	ns
	20	0.5mg/5 días		
Barnes 1997	42	1g/3 días	EDSS 28 días	0.8
	38	48mg/7 días + 24mg/7 días + 12mg/7 días		
Sharrack 2000	38	1g/3 días	Brotos en 2 años	0.3
	42	48mg/7 días + 24mg/7 días + 12mg/7 días		
Martinelli 2008	20	1g/5 días	T1Gd+ 7 días *2º: T1Gd+ 28 días	0.11 0.78
	20	1g/5 días		
Ramo-Tello 2013	25	1g/3 días	EDSS 28 días	0.795
	24	1250mg/3 días		
Le Page 2015	100	1g/3 días	EDSS 28 días (sistema funcional)	0.21
	99	1g/3 días		

* IV: intravenoso; MPiv: metilprednisolona intravenosa, Po: prednisona oral; MPo: metilprednisolona oral; T1Gd+: lesiones captantes de gadolinio; ns: no significativo.

* El meta-análisis de Liu S y cols incluyó los ensayos: Alam 1993, Barnes 1997, Martinelli 2008, Ramo-Tello 2013 y Le Page 2015 resumidos en la tabla.

1.10.11.9. Tratamiento, ¿qué dosis utilizar?

Aunque la elección de la vía de administración es importante para la comodidad del paciente y el ahorro de costes, la elección de dosis es mucho más interesante desde el punto de vista farmacológico. La eficacia y seguridad de un tratamiento varía según su concentración sanguínea, que depende principalmente de la dosis (169). Sólo en el caso de que la concentración de fármaco sea muy diferente dependiendo de la vía de administración sería interesante disponer de estudios que comparen vías; sin embargo, esto no sucede en el caso de la MP ya que su biodisponibilidad oral es alta (80% respecto a la vía intravenosa) (164).

Aunque el tratamiento estándar del brote de EM se realiza con megadosis de MP, una megadosis menor es una alternativa atractiva si se consigue mantener la eficacia clínica. Los motivos por los que una menor dosis es preferible son: menor incidencia de acontecimientos adversos a corto y largo plazo (sobre todo en pacientes con brotes recurrentes), menor interferencia en el sistema inmune en pacientes que con mucha probabilidad reciban otros tratamientos inmunomoduladores/inmunosupresores y menor coste. Además, en estudios realizados en otras enfermedades inflamatorias, la prednisona a dosis de 250mg (equivalente a 200mg de MP) satura el receptor intracelular del corticoide al 100%, sugiriendo que dosis más altas no serán más efectivas y sí producirán más efectos secundarios (170).

Dos de los principales ensayos clínicos para el tratamiento de la neuritis óptica con corticoides resumidos en el apartado anterior (The Optic Neuritis Treatment Trial), llegan a la conclusión de que la MPo produce una recuperación más lenta de la función visual y presenta un mayor riesgo de recurrencia de neuritis óptica y de desarrollo de EM que la MPiv (161,162). Sin embargo, si observamos detenidamente las dosis utilizadas, los pacientes en el grupo de MPiv recibieron 3000mg + 1mg/Kg/24h durante 11 días y los pacientes en el grupo de MPo recibieron 1mg/Kg/24h durante 14 días, por lo que la diferencia en estos resultados más que en relación con la vía de administración, estaría en la dosificación. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico que contradice parcialmente estos resultados. En él se aleatorizaron 45 pacientes que presentaban una neuritis óptica a recibir MPiv 1000mg/24h durante 3 días (23 pacientes) o MPo 1250mg/24h durante 3 días (22 pacientes); se objetivó que no existieron diferencias en parámetros neurofisiológicos (latencia de onda P100 en los potenciales evocados visuales) al mes y 6 meses (objetivo primario, $p = 0.07$) ni en los resultados de agudeza visual (171). Estos datos también se vieron en otro estudio retrospectivo (172).

Además de estos grandes ensayos clínicos, existen otros estudios que han comparado diferentes dosis de corticoterapia en el tratamiento del brote (tabla 2).

El primer estudio data del año 1988. Bindof L y cols, aleatorizaron a 32 pacientes con un brote en < 4 semanas a dos grupos de tratamiento con MPiv: 1 grupo recibió 1g/24h en dosis única (1000mg en total) y otro grupo recibió 1g/24h durante 5 días (5000mg en total). El grupo de mayor dosis presentó una mejoría del EDSS al mes significativamente superior ($p < 0.05$) (173).

Posteriormente se han realizado algunos otros ensayos clínicos y meta-análisis. Resumo los principales.

La Mantia L y cols aleatorizaron 31 pacientes con un brote en < 4 semanas en tres brazos de tratamiento: 1 grupo se asignó a dexametasona y dos a MPiv, uno en dosis alta y otro en dosis baja. Del grupo de MP, 10 pacientes recibieron la dosis alta: 1 g/24h/3 días + 500mg/24h 3 días + 250mg/24h 3 días + 125mg/24h 3 días + 62.5mg/24h 3 días (5812.5mg en total) y 10 pacientes recibieron la dosis baja: 40mg/24h 7 días + 20mg/24h 4 días + 10mg/24h 3 días (390mg en total). La frecuencia de pacientes que mejoraron 1 punto en el EDSS a los 30 días fue estadísticamente superior en el grupo de dosis alta ($p=0.01$); además, en el grupo de dosis baja hubo pacientes con empeoramiento clínico precoz antes del primer mes (160).

Barnes D y cols realizaron un ensayo clínico en 80 pacientes con brote de < 4 semanas para comparar la vía oral (42 pacientes, 48mg/24h + 24mg/24h + 12mg/24h; 588mg en total) e intravenosa de MP (38 pacientes, 1g/24h durante 3 días; 3000mg en total). Ambas dosis fueron igual de eficaces en la mejoría clínica del EDSS a las semanas 1, 4 (objetivo primario), 12 y 24 (174).

Olivery RL y cols realizaron un ensayo clínico en 31 pacientes con brote de < 2 semanas comparando dos regímenes de dosis metilprednisolona intravenosa. Catorce pacientes recibieron MPiv 2g/24h durante 5 días (10g en total) y 15 pacientes recibieron una dosis de 0.5g/24h durante 5 días (2500mg en total). No existieron diferencias entre ambos regímenes de dosis en la mejora del EDSS en los días 7, 15, 30 y 60. En los estudios de neuroimagen, la dosis alta disminuyó el número de T1Gd+ en todos los tiempos; sin embargo la dosis baja no consiguió disminuir significativamente este parámetro a los 60 días tras el tratamiento ($p=0.4$). Además, comparando ambas dosis, la reducción del número de lesiones captantes fue significativamente mayor en la dosis más alta de MPiv a los 30 y 60 días ($p=0.05$, $p=0.011$) y aparecieron con mayor frecuencia nuevas lesiones captantes a 30 y 60 días en la dosis baja ($p=0.03$, $p=0.03$) (175).

Miller DM y cols compararon los efectos entre dosis altas y bajas en el análisis combinado de dos de los ensayos clínicos citados anteriormente (160,174). Se consideró dosis alta el tratamiento con MPiv al menos 500mg/24h durante 3 días (1500mg en total) y dosis baja la inferior a 48mg/día de MPiv (616mg en total). Los autores concluyeron que no existían diferencias significativas entre ambas dosis en el cambio del EDSS en los días 7, 15 y 28 ni tampoco mayor riesgo de aparición de nuevas exacerbaciones en los siguientes 6 meses en el grupo de dosis baja (176).

Los resultados dispares de los estudios anteriores motivaron a Caster O y cols a realizar un meta-análisis de 8 ensayos clínicos. Estudiaron la efectividad de los corticoides y los efectos adversos graves y no graves en 3 brazos de tratamiento: placebo, dosis altas de MP oral o intravenosa y dosis

bajas de MP oral o intravenosa. Se incluyeron 152 pacientes para el estudio de la dosis alta de MP, 62 pacientes para el estudio de las dosis bajas de MP y 156 pacientes en placebo. Se consideró una dosis alta de MP ≥ 2000 mg durante todo el tratamiento y una dosis baja < 1000 mg de MP. El objetivo de eficacia fue el número de pacientes que presentaba una reducción de 1 punto o más del EDSS. La probabilidad de cumplir el objetivo de eficacia fue de 0.64 para la dosis alta, 0.47 para la dosis baja y 0.34 para el placebo. El riesgo estimado de efectos secundarios graves y no graves no apoyaba la dosis menor de MP. El estudio concluyó que la dosis alta de MP (> 2000 mg en total) es más eficaz que la dosis baja (< 1000 mg en total) sin incrementar los efectos adversos. En términos de beneficio-riesgo, no hay evidencia actualmente para apoyar una dosis baja como alternativa a la dosis alta utilizada habitualmente (169).

Como se observa tras esta revisión bibliográfica, todos los ensayos han incluido un número pequeño de pacientes, han tenido objetivos variables, una metodología diversa y conclusiones dispares. En consecuencia, es importante disponer de un ensayo clínico bien diseñado para el estudio de la dosis óptima en el tratamiento del brote de EM. Esta afirmación es la que motiva el diseño y la realización del presente proyecto de tesis doctoral.

Tabla 2. Estudios sobre diferentes tipos de dosis

	Nº pacientes	Posología	Acumulado (mg)	Inclusión	Objetivo 1º	Resultado
Bindoff 1988	17	1g MPiv	1000	Brote < 4 semanas	EDSS 28d	p < 0.05
	15	1g/24h/5d MPiv	5000			
Beck 1992	151	1g/24h/3d MPiv + Prednisona 1mg/Kg/11d	3000 + (1m/Kg/11d)	NO < 8d	Función visual *2º: recurrencias	p = 0.0001
	156	Prednisona 1mg/Kg/14d	1mg/Kg/14d			
Beck 1993	134	1g/24h/3d MPiv + Prednisona 1mg/Kg/11d	3000 + (1m/Kg/11d)	NO < 8d	Conversión a EMCD	p= 0.015
	129	Prednisona 1mg/Kg/14d	1mg/Kg/14d			
La Mantia 1994	10	1g/24h/3d + 0.5g/24h/3d + 0.25g/24h/3d + 0.125g/24h/3d + 62.5mg/24h/3d (MPiv)	5812.5	Brote < 4 semanas	EDSS 28d	p= 0.01
	10	40mg/24h/7d + 20mg/24h/4d + 10mg/24h/3d (MPiv)	390			
Barnes 1997	38	1g/24h/3d MPiv	3000	Brote < 4 semanas	EDSS 28d	p = 0.8
	42	48mg/24h/7d + 24mg/24h/7d + 12mg/24h/7d (MPiv)	616			
Olivery 1998	14	2g/24h/5d MPiv	10 000	Brote < 2 semanas	EDSS 7,15,30,60d	No diferencias
	15	0.5g/24h/5d MPiv	2500		T1Gd+7,15,30,60d	
Miller 2000	52	>500mg/24h/3d MPiv	1500-5812	Brote < 4 semanas	EDSS 7d	p = 0.84
	48	48mg/día dosis descendente o 40mg/día dosis descendente MPiv	390-616		EDSS 28d	P = 0.86
Morrow 2018	23	1000mg/24h 3d MPiv	3000	NO < 14d	Onda P100	p = 0.07
	22	1250mg/24h 3d MPo	3000			

*d: días; MPiv: metilprednisolona intravenosa; NO: neuritis óptica; EDSS: expanded Disability Status, Scale; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; T1Gd+: lesiones captantes de gadolinio

1.10.11.10. Tratamiento, ¿cuándo y cuánto tiempo?

La mayor parte de los ensayos clínicos han iniciado los corticoides entre las 2-8 semanas de inicio del brote. Una revisión Cochrane mostró que el tratamiento del brote producía mejorías dentro de las primeras 5 semanas de tratamiento (114). Sin embargo, se ha observado que la discapacidad tras el brote puede mejorar incluso hasta los 12 meses (101,102). Debido a ello, podría plantearse el tratamiento más allá de las 8 semanas (177).

Respecto a la duración del tratamiento una revisión mostró que no había diferencias entre una pauta corta de 5 días y una larga de 15 días, por lo que se suelen utilizar pautas de tratamiento cortas sin dosis descendentes (114).

Un estudio de pocos pacientes (n= 17) mostró que el tratamiento corticoideo en horario nocturno produce una recuperación más rápida que en el diurno ($p < 0.001$) con menor número de efectos secundarios ($p = 0.007$) (178).

1.10.11.11. Seguridad y tolerabilidad

El tratamiento con corticoides en ciclos de administración cortos, en general, no se asocia a efectos secundarios importantes. Los más frecuentes son alteración del gusto, problemas gastrointestinales, flushing, insomnio, alteraciones del estado del ánimo, exacerbación de los síntomas psiquiátricos e hipopotasemia, hiperglicemia e hipertensión transitorias (179).

Antes de iniciar el tratamiento corticoideo debe de descartarse un proceso infeccioso, ya que los corticoides pueden empeorar la infección. Existen pacientes ante los cuales debemos ser especialmente cautos o considerar una disminución de dosis. Es el caso de los pacientes diabéticos, donde sería conveniente la monitorización de la glicemia y la optimización de los hipoglicemiantes; pacientes con osteoporosis; pacientes con glaucoma; pacientes con antecedente de úlcera péptica (el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es recomendable) y pacientes con enfermedades psiquiátricas potencialmente sugestivas de empeoramiento (como la psicosis) (180). En pacientes cardiopatas o con factores de riesgo vascular, se pueden producir arritmias tras el tratamiento con MPiv, debido a la hipopotasemia; aunque la más frecuente es la taquicardia sinusal, se han descrito bloqueos sinusales, fibrilación auricular y taquicardia ventricular, por lo que debe de valorarse la monitorización en pacientes con cardiopatías (181).

Aunque de forma esporádica, se han descrito efectos secundarios graves: hepatotoxicidad y fallo hepático fulminante (182), psicosis y pancreatitis (183).

Los efectos adversos a largo plazo no suelen ser importantes con el uso de corticoterapia en ciclos de administración cortos, aunque se ha descrito necrosis aséptica ósea. Sin embargo, una enfermedad con brotes frecuentes, podría recibir varios ciclos de corticoterapia aumentando los efectos adversos; se ha recomendado no utilizar más de 3 ciclos al año (95).

En líneas generales, la tolerancia de los corticoides, en el tratamiento del brote de EM es buena (184).

1.10.11.12. Tratamiento del brote refractario

Existen pacientes que no mejoran o incluso empeoran tras el tratamiento con corticoides. Un estudio reciente objetivó que 1 de cada 5 pacientes en brote recibió un segundo ciclo de tratamiento con MPiv (106).

El momento óptimo para la valoración de la necesidad de utilizar otro ciclo de tratamiento se establece entre 2 y 3 semanas (42).

Si el paciente no tolera los corticoides se puede realizar tratamiento con ACTH (42).

No hay un protocolo claro en caso de no mejoría con el primer ciclo de corticoides y algunas guías contemplan repetir un nuevo ciclo de corticoides, incluso a dosis más altas (2g/24h durante 5 días). En pacientes con brotes graves y discapacitantes sin mejoría con la corticoterapia se puede valorar la realización de plasmaféresis o inmunoadsorción entre 5 y 10 sesiones (185).

No hay datos suficientes para apoyar el tratamiento con inmunoglobulinas (186).

Otros autores han sugerido tratamiento con natalizumab y ciclofosfamida en brotes graves y refractarios (187,188).

1.10.11.13. Otros tratamientos del brote de EM

Además del tratamiento anti-inflamatorio, algunos pacientes pueden beneficiarse de otros tratamientos. Es el caso de la neuralgia del trigémino que presenta buena respuesta a los neuromoduladores (95).

El tratamiento farmacológico del brote debe de ir acompañado de tratamiento rehabilitador tanto en el momento del brote como en la fase de secuelas si las hubiera (189). Además, se deberían estudiar las posibles consecuencias emocionales y psicosociales derivadas de la recaída para un abordaje específico, sin olvidar la educación sanitaria, aleccionando al paciente sobre el reconocimiento de futuros brotes, la evolución y los signos de alarma para re-consulta (95).

1.10.11.14. Valoración del cambio clínico tras el tratamiento

La escala EDSS y la MSFC son las escalas más utilizadas para valorar los cambios de la capacidad funcional tras el tratamiento del brote con corticoides, siendo la MSFC la más sensible a los cambios (14,15). Aunque no en todos los estudios, tanto la EDSS como la MSFC se correlacionan bien entre sí, siendo máxima la correlación entre EDSS y la subescala MSFC que valora miembros inferiores y mínima entre la EDSS y la subescala que evalúa la cognición. Ambas escalas se han relacionado con la calidad de vida medida por MSQoL-54 (190–192).

En el caso de los brotes cognitivos, estas escalas de valoración no son útiles. La mejor herramienta para la detección de estos brotes es la realización del symbol digit modality test (SDMT), siendo la variación de 4 puntos el umbral de detección del brote (78). También se debería tener en cuenta otros factores como la agudeza visual en los brotes de neuritis óptica y la capacidad para la deambulación, utilizando, si es necesario, la tecnología (193).

1.10.11.15. Impacto subjetivo del brote de EM y su tratamiento

Desde la perspectiva del paciente, los brotes están asociados a una peor capacidad funcional y su imprevisibilidad es una de las preocupaciones principales y la que más impacta en su calidad de vida; además tiene efectos psicosociales y emocionales (118,194,195). La calidad

de vida no solo es peor en el momento de la recaída, sino que puede extenderse hasta 1 año después (196,197).

Un estudio observacional en 4482 pacientes evaluó la percepción del paciente sobre los efectos del tratamiento del brote. En general, la sintomatología asociada al brote y la percepción de beneficio fue peor en los pacientes no tratados que en los que recibían tratamiento (corticoides orales o intravenosos, principalmente); no obstante, alrededor del 30% de los pacientes que recibieron tratamiento sintieron que los resultados eran peores que antes del tratamiento. Esta falta de percepción de mejoría tras el tratamiento asociada a la falta de evidencia de recuperación a largo plazo, los efectos secundarios y la mala tolerancia de algunos pacientes, comportan que hasta un 40% de los brotes no reciban tratamiento. El estudio no mostró diferencias entre las vías oral o intravenosa pero no extrajo conclusiones sobre el efecto de las diferentes dosis de corticoterapia utilizadas (118).

Los efectos emocionales de los brotes no solo afectan al individuo sino también a la familia y a la pareja, a las relaciones sociales y a la habilidad de encontrar o mantener el empleo (194,195).

1.10.11.16. Tratamiento, guías de tratamiento actuales

Debido a lo expuesto anteriormente, el uso de corticoides (MP en particular) es el tratamiento aprobado y con mayor grado de evidencia para el brote de EM.

Las principales guías de tratamiento, The European Federation of Neurological Societies (EFNS) y la National Institute for Health and Care (NICE), aconsejan el tratamiento del brote con MPo 500mg/24h durante 5 días, siendo la MPiv 1000mg/24h durante 3 días una alternativa (nivel A de recomendación). Estas guías indican que no se debe utilizar una dosis menor de 500mg/24h de MPo durante 5 días. El tratamiento se indica cuando el brote impide la realización de las actividades del paciente y se aconseja en los primeros 14 días (198,199).

La guía de la Sociedad Española de Neurología (2014) recomienda el tratamiento con MP oral o intravenosa 1g/24h durante 3-5 días. La guía de la Societat Catalana de Neurologia (2016) recomienda la MPiv con dosis mínima de 500mg/24h durante 5 días, siendo la dosis oral una alternativa similar (200,201).

Por lo tanto, en la actualidad existe suficiente evidencia para utilizar la MP tanto por vía oral

como intravenosa. Sin embargo, a pesar de lo establecido en las guías, no hemos encontrado una evidencia robusta en relación a la dosis de corticoterapia a utilizar. Esto se une a varios factores relacionados con los corticoides:

- No siempre son efectivos.
- Existe una disparidad de respuesta inter e intra-individual.
- La respuesta es menor en las formas menos inflamatorias y más evolucionadas (202).
- El tiempo de recuperación es diferente según el paciente (203) y, aunque la mayoría de los pacientes refieren sensación de recuperación, algunos no mejoran o empeoran tras el tratamiento corticoideo (118).
- Existen pacientes más vulnerables a sufrir efectos secundarios.

Por todo ello y debido a que el efecto terapéutico de un fármaco depende directamente de la dosis, consideramos que un ensayo clínico comparando dos dosis de MP por vía oral es clínicamente relevante y oportuno. De acuerdo a los datos publicados hemos establecido como dosis alta de MPo una dosis total para el tratamiento del brote de 3750mg, bioequivalente a 3000mg de MPiv (biodisponibilidad oral de la MP del 80%), y como dosis baja una dosis total de MPo de 1875mg, bioequivalente a 1500mg de MPiv.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS

La eficacia clínica y radiológica de una megadosis menor de metilprednisolona oral no es inferior a la megadosis estándar y proporciona una mayor seguridad y tolerabilidad, sin perjuicio en la calidad de vida.

3. OBJETIVOS

Para probar la hipótesis, realizamos un ensayo clínico de no inferioridad para comparar la eficacia clínica y radiológica de dos megadosis de metilprednisolona oral (MPo): megadosis estándar (1250mg/24h durante 3 días consecutivos) y megadosis menor (625mg/24h durante 3 días consecutivos).

3.1. OBJETIVO PRIMARIO

1. Comparar la eficacia clínica, medida por el cambio en la puntuación en la escala EDSS, de ambos regímenes a los 30 días del inicio del tratamiento.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la eficacia clínica de ambos regímenes a los 7 y 90 días del inicio del tratamiento.
2. Comparar la eficacia radiológica, medida mediante el cambio en las lesiones captantes de gadolinio en T1, las lesiones en T2 nuevas o aumentadas de tamaño y las lesiones hipointensas en T1, de ambos regímenes a los 7 y 30 días del inicio del tratamiento.
3. Evaluar la seguridad, tolerabilidad y calidad de vida de ambos regímenes de dosis durante todo el periodo del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para probar la hipótesis y cumplir con los objetivos planteados se diseñó un ensayo clínico piloto fase IV de no inferioridad, multicéntrico, prospectivo, randomizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con fármaco activo. El ensayo clínico se llevó a cabo en 8 unidades de esclerosis múltiple de Cataluña (España). Los hospitales participantes se detallan en el Anexo I.

El ensayo clínico fue diseñado por dos neurólogos, un radiólogo y un estadístico. El Promotor fue el Servicio de Neurología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y el investigador coordinador el doctorando José Vicente Hervás García. Se contrató a la organización de investigación independiente por contrato “*Fundació Lluita contra la SIDA*” que garantizaba la veracidad de los datos.

El ensayo recibió el nº EudraCT 2012-001965-34. Los comités de ética de todos los centros participantes aprobaron el estudio y todos los pacientes recibieron la hoja de información y firmaron el consentimiento informado antes de participar en el ensayo. Se cumplieron todos los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la declaración de Helsinki (última actualización en Octubre 2013 en Fortaleza, Brasil).

El ensayo clínico fue registrado en ClinicalTrial.gov con el número: ClinicalTrial.gov, [NCT01986998](#) y fue financiado por una beca estatal competitiva para la investigación independiente del Instituto Carlos III (EC 11/132) (anexo II) (204).

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico fueron pacientes con EMRR que presentaban un brote de intensidad suficiente para justificar el tratamiento con corticoides (tabla 3). Los criterios de inclusión, exclusión y retirada del ensayo clínico fueron los siguientes:

4.1.1. Criterios de inclusión

1. Hombre o mujer entre 18 y 59 años de edad.
2. Diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald 2010 (23).
3. EDSS previo al brote entre 0 y 5 puntos.
4. Brote de intensidad moderada o grave (tabla 3) (205).

5. Ausencia de fiebre o infección.
6. Duración máxima del brote de 15 días desde el inicio hasta la inclusión en el ensayo clínico.
7. Estabilidad clínica (no brotes ni progresión) 1 mes antes de la inclusión en el ensayo.
8. Estar o no bajo tratamiento modificador para la EMRR (interferón-beta, acetato de glatirámero).
9. Firma del consentimiento informado previo a la entrada en el ensayo.
10. Capacidad para comunicarse adecuadamente con el investigador y de cumplir con los requisitos del ensayo.
11. Capacidad y voluntad para poder ingerir la medicación.

4.1.2. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de EM no confirmado.
2. Primer episodio neurológico (síndrome clínico aislado).
3. EM progresiva (primaria o secundaria).
4. Clínica con duración menor de 24 horas (no cumple criterios de brote).
5. Cualquier grado de remisión subjetiva u objetiva.
6. Tratamiento con corticoides al momento de la inclusión o los 30 días anteriores.
7. Pacientes en tratamiento inmunosupresor (azatioprina, mitoxantrona, ciclofosfamida...).
8. Embarazo, lactancia o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas contraceptivas.
9. Enfermedades que contraindiquen el tratamiento con corticoides.
10. Antecedentes de reacción adversa grave o hipersensibilidad a componentes de la medicación del estudio.
11. Contraindicación para no poderse realizar de forma periódica exploraciones con RM cerebral, pacientes no colaboradores o que requieran anestesia.
12. Pacientes con alergia al contraste utilizado en la RM cerebral.
13. Pacientes con insuficiencia renal conocida.
14. Pacientes intolerantes a la lactosa (excipiente de la medicación).

4.1.3. Criterios de retirada

1. Empeoramiento que precise otra medida terapéutica.

2. Acontecimientos adversos graves que justifiquen el abandono del ensayo clínico, independientemente de su relación con el tratamiento del estudio.
3. Incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión.
4. Violación del protocolo.
5. Incomparecencia.
6. Retirada del consentimiento informado.
7. Por razones de seguridad del paciente.

Tabla 3: Intensidad del brote

Intensidad del brote
Intensidad moderada: incremento entre 1 y 2.5 puntos en la escala EDSS
Intensidad grave: incremento ≥ 3 puntos en la escala EDSS
<p>Para los pacientes en los que se disponga EDSS previo al momento del brote</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se requiere el aumento de 1 punto o más en los sistemas funcionales visual, tronco-encefálico o piramidal en los brotes de neuritis óptica, tronco-encefálico o medulares, respectivamente. • Se requiere un aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS global si el brote es de localización incierta <p>Para los pacientes en los que no se disponga de EDSS previo al momento del brote</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se requiere la puntuación de 2 puntos o más en los sistemas funcionales visual, tronco-encefálico o piramidal en los brotes de neuritis óptica, tronco-encefálicos o medulares, respectivamente. • El EDSS debe de ser de al menos 2 puntos si el brote es de localización incierta.

*EDSS: expanded disability status scale

4.2 BRAZOS DEL ESTUDIO

El ensayo fue diseñado para aleatorizar un total de 48 pacientes con brote moderado o grave de EM en dos brazos (1:1) tras cumplir los criterios del estudio:

- Brazo A (megadosis estándar): MPo 1250mg/24h durante 3 días consecutivos.
- Brazo B (megadosis menor): MPo 625mg/24h durante 3 días consecutivos.

Debido a que la absorción de la MPo es del 80%, la megadosis estándar equivale a 1000mg de MPiv (brazo A) y la megadosis menor equivale a 500mg de MPiv (brazo B) (164).

4.3. RANDOMIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Cuando el paciente presentaba un brote de EM era valorado por un neurólogo certificado en la escala EDSS. Si el paciente cumplía los criterios de inclusión y exclusión era informado de

la posibilidad de entrada en el ensayo clínico. Se le explicaba el estudio y se le ofrecía la hoja de información al paciente; el paciente leía la hoja de información detenidamente y se le resolvían sus dudas durante el tiempo que requiriera para comprender el ensayo clínico.

Una vez se comprendía totalmente el ensayo clínico y el paciente aceptaba participar, firmaba el consentimiento informado. Posteriormente, se llevaba a cabo la aleatorización 1:1. La aleatorización era llevada a cabo de forma electrónica a través de una aplicación informática centralizada diseñada para este ensayo clínico. Para asegurar que el número de pacientes era similar en cada grupo, los códigos de aleatorización se generaron en grupos de cuatro.

En relación a la medicación del estudio, todas las cápsulas de MPo y de placebo se fabricaron específicamente para el ensayo clínico en la farmacia del Hospital Vall d'Hebron, ya que cumplía con la ley que establece los principios y directrices de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Las cápsulas etiquetadas en abierto se mandaban a la farmacia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol donde un farmacéutico no cegado preparaba los kits (1 Kit para cada paciente aleatorizado). Cada kit contenía 3 botes idénticos (1 para cada día). Cada bote del kit asignado al grupo de megadosis estándar contenía 12 cápsulas de 100mg de MP + 1 cápsula de 50mg de MPo. Cada bote del kit asignado al grupo de megadosis menor contenía 6 cápsulas de 100mg de MPo + 6 cápsulas de placebo + 1 cápsula de 25mg de MPo. Por lo tanto, todos los pacientes tomaban 13 cápsulas diarias a lo largo de 1 hora durante 3 días consecutivos. Todas las cápsulas eran idénticas y era imposible distinguir las por su apariencia. Desde la farmacia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol se distribuían los kits a cada uno de los centros participantes en el ensayo clínico.

Los pacientes, cuidadores, facultativos, enfermeras, radiólogos y los que evaluaron los datos (el propio doctorando, el radiólogo y el estadístico) fueron ciegos al grupo de tratamiento.

4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.4.1. Variables de eficacia clínica

Las variables clínicas de eficacia se obtuvieron a través de la exploración neurológica mediante la escala EDSS evaluada por neurólogos especializados en EM y certificados en la escala EDSS.

La escala EDSS se evaluó en la visita basal (antes del tratamiento) y a los 7 días, 30 días (± 3) y 90 días (± 7) tras el tratamiento.

La escala EDSS se adjunta en el Anexo III.

4.4.2. Variables radiológicas

Las variables de eficacia radiológicas se obtuvieron mediante el uso de RM cerebral en cada uno de los centros participantes en el ensayo clínico. Previamente al inicio del ensayo, cada uno de los centros realizó un test de prueba (“dummy-run”) en un voluntario sano o en un paciente con EM que accedió voluntariamente. En este test de prueba se realizaron todas las secuencias del estudio de imagen salvo la secuencia T1 tras la administración de contraste. Durante el periodo de estudio, la RM cerebral se realizó en la visita basal y a los 7 días y 30 días (± 3). Se administró contraste en todos los estudios de resonancia magnética.

Posteriormente, tras la finalización del ensayo, todas las RM cerebrales de cada uno de los pacientes se enviaron al centro de referencia (Hospital del Mar) para su análisis centralizado por un radiólogo ciego y especializado en neuroimagen en EM.

Las características técnicas y el control de calidad de la RM cerebral se adjuntan en el anexo IV.

4.4.2.1. Análisis de las imágenes

Se obtuvieron los siguientes parámetros:

- Número total de lesiones captantes de gadolinio en secuencias T1 (T1Gd+) tras la administración de contraste.
- Número de lesiones nuevas o aumentadas en secuencias T2.
- Porcentaje de T1Gd+ en el estudio basal que eran hipointensas en el estudio final (agujeros negros).

4.4.2.1.1. Análisis de las lesiones captantes de contraste:

- Una T1Gd+ se definió como un área de incremento de señal en secuencias T1 comparado con secuencias T1 antes de administrar contraste. Las lesiones menores de 1 píxel no se consideraron lesiones con realce (se atribuyeron a estructuras

vasculares).

- En la fosa posterior, las T1Gd+ tenían que coincidir siempre con señales hiperintensas en T2. Este hecho no era imprescindible aunque sí recomendable a nivel supratentorial. No era necesario en lesiones córtico-yuxtacorticales, siempre que fuera posible diferenciarlas de estructuras vasculares leptomenígeas.
- Algunas lesiones hipointensas en T1 que tienen una hiperseñal periférica no se deben a realce de contraste sino a una falsa percepción visual (efecto “mach”). En este caso se compararon con secuencias T1 sin contraste y si eran similares se rechazó esa lesión como captante.

4.4.2.1.2. Análisis de las lesiones en T2

No se consideraron aquellas lesiones en T2 <3mm. Tampoco si la hiperseñal era tenue en las secuencias T2 de eco corto ya que debía de ser de una intensidad mayor a la sustancia gris adyacente. Si las hiperseñales eran isointensas en relación a la sustancia gris en las secuencias T2 de eco corto, solo se consideraron como lesiones aquellas que aparecían claramente hiperintensas en secuencias T2 de eco largo o si aparecían en dos o más cortes consecutivos.

Se tuvo especialmente cuidado con el reposicionamiento, ya que si era sub-óptimo dificultaba la detección de nuevas lesiones.

En el caso de volúmenes lesionales elevados era difícil detectar nuevas lesiones por lo que se adoptó una actitud conservadora en su evaluación.

4.4.2.1.2.1. Detección de lesiones nuevas en T2

Se definió lesión nueva en T2 a la aparición de un área de hiperseñal en secuencias T2 de eco corto en un área cerebral que en una RM cerebral anterior era normal. También se consideraba una nueva lesión si era contigua a una lesión preexistente pero conectada a ella por un área de baja señal relativa. Era recomendable confirmar esta lesión en secuencias T2 de eco largo y obligatorio en regiones sugestivas de artefactos: polos temporales y fosa posterior. Si el reposicionamiento era sub-óptimo solo se consideró una lesión nueva si aparecía en dos cortes consecutivos.

4.4.2.1.2.2. Detección de lesiones aumentadas en T2

Se consideraron lesiones aumentadas de tamaño las lesiones >5mm de diámetro que aumentaron al menos un 100% o cuando se detectó un aumento en al menos dos cortes consecutivos. En lesiones <5mm se debían cumplir ambos criterios. Esta última situación se excluyó como criterio en las lesiones localizadas en fosa posterior.

4.4.2.1.3. Análisis de lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros)

Se consideraron agujeros negros las áreas hipointensas en T1 en relación a la sustancia gris normal que se asociaban a un área de hiperseñal en secuencias T2.

4.4.3. Variables de seguridad, tolerabilidad y calidad de vida

4.4.3.1. Seguridad

La seguridad de ambos brazos del tratamiento se analizó mediante la recogida de efectos secundarios (AEs). Se recogió cada tipo de AE y se clasificó según su duración, intensidad, gravedad, condición esperable y relación causal con la medicación del estudio, la acción tomada y el desenlace.

Para recoger los AEs, los investigadores y colaboradores de los distintos centros interrogaron a los pacientes con preguntas generales (¿le sucedió algún efecto secundario de la medicación?) o preguntas específicas sobre efectos conocidos de la medicación. También se recogieron mediante la observación o tras la comunicación espontánea del sujeto.

La seguridad se analizó desde la primera toma de la medicación y durante todo el tiempo que el paciente estuvo en el ensayo clínico. También se recogió la medicación concomitante, para detectar posibles interacciones con los objetivos del ensayo clínico.

4.4.3.1.1. Definiciones

Acontecimiento adverso

Cualquier suceso médico (signo desfavorable, síntoma o enfermedad) que sucede a un paciente durante una investigación clínica donde se haya administrado un producto

farmacéutico, independientemente de su relación causal con dicho tratamiento y que se asocie cronológicamente al uso de ese producto.

Intensidad del efecto adverso

La intensidad de los AEs se determinó utilizando la gradación según los criterios de terminología común para los efectos adversos (CTCAE versión 4.0):

[http://www.acrin.org/Portals/0/Adnistration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-](http://www.acrin.org/Portals/0/Adnistration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5.7.pdf)

[15_QuickReference_5.7.pdf](http://www.acrin.org/Portals/0/Adnistration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5.7.pdf) (2006). Los grados de intensidad utilizados fueron:

- *Grado 1*: leve, asintomático. Solo precisa observación clínica
- *Grado 2*: moderado, limita las actividades de la vida diaria del paciente. Precisa intervención local no invasiva.
- *Grado 3*: grave o médicamente significativo sin poner en peligro la vida. Precisa ingreso o lo prolonga.
- *Grado 4*: pone en peligro la vida del paciente. Precisa intervención urgente.
- *Grado 5*: muerte relacionada con el efecto adverso.

Acontecimiento adverso grave

Cualquier suceso médico no deseado que cumpla uno de los siguientes criterios:

- Causa la muerte.
- Pone en peligro la vida.
- Requiere hospitalización o la prolonga.
- Produce discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Produce una anomalía congénita.
- Pone en peligro al paciente o requiere una intervención médica para prevenir uno de los supuestos anteriores, incluyendo sobredosificación.

Los AEs graves se notificaron al promotor en las primeras 24h desde su conocimiento mediante un formulario específico del que dispusieron todos los investigadores (Anexo V).

Acontecimientos adversos esperados/inesperados

Los AEs esperados son aquellos observados con anterioridad en relación con el fármaco o aquellos que pueden anticiparse por las propiedades farmacológicas del tratamiento en estudio.

Acontecimientos adversos graves e inesperados

AEs graves relacionados con el tratamiento, cuya naturaleza o intensidad no coincide con la información del tratamiento.

Causalidad del efecto secundario

Se estableció la causalidad de los AEs según las siguientes definiciones:

- *Definitiva*: existe una secuencia temporal plausible con el fármaco y coincide con los AEs conocidos del fármaco. No puede ser explicado por una enfermedad concurrente u otros fármacos. La retirada mejora el acontecimiento y la re-exposición debe ser positiva.
- *Probable*: existe una secuencia temporal razonable con el fármaco. No puede ser explicado con plena seguridad por una enfermedad concurrente u otros fármacos. La retirada presenta una respuesta clínicamente aceptable. No se requiere información sobre la re-administración.
- *Posible*: existe una secuencia temporal razonable. Puede explicarse por una enfermedad concurrente u otros fármacos. La información sobre la retirada puede ser poco clara o no disponerse.
- *Improbable*: la relación temporal con la administración del fármaco hace improbable su relación causal. Una enfermedad subyacente u otros fármacos pueden explicarlo.
- *No relacionado*: la secuencia temporal hace incompatible una relación de causalidad.

4.4.3.2. Tolerabilidad

La tolerabilidad fue analizada desde la primera toma de la medicación del estudio y durante todo el tiempo que el paciente estuvo en el ensayo clínico. Fue recogida tras comunicación espontánea del paciente o tras pregunta del investigador.

4.4.3.3. Calidad de vida

La calidad de vida se analizó mediante la escala “The Multiple Sclerosis International Quality of Life 54 ítems (MSQoL-54) (207). En ella se valoran las siguientes características:

- Salud física (10 ítems).
- Limitaciones debidas a problemas físicos (4 ítems).
- Limitaciones debidas a problemas emocionales (3 ítems).
- Dolor (3 ítems).
- Bienestar emocional (5 ítems).
- Energía (5 ítems).
- Percepción de la salud (5 ítems).
- Función social (3 ítems).
- Función cognitiva (4 ítems).
- Problemas de salud (4 ítems).
- Función sexual (4 ítems).
- Cambios en la salud (1 ítem).
- Satisfacción con la función sexual (1 ítem).
- Calidad de vida global (2 ítems).

La escala tiene dos medidas resumen: una medida compuesta de salud física y una medida compuesta de salud mental.

Medida compuesta de salud física. Se analizan conjuntamente las siguientes características:

- Salud física.
- Limitaciones debidas a problemas físicos.
- Dolor.
- Energía.
- Percepción de la salud.
- Función social.
- Problemas de salud.
- Función sexual.

Medida compuesta de salud mental. Se analizan conjuntamente las siguientes características:

- Limitaciones debidas a problemas emocionales.
- Bienestar emocional.

- Función cognitiva.
- Problemas de salud.
- Calidad de vida global.

La evaluación de la escala MSQoI-54 se realizó durante la visita basal (antes del tratamiento), a los 7 días y a los 30 días (± 3). La escala se completó en formato papel por el paciente delante del investigador, que resolvió las dudas en caso necesario. Posteriormente, fue introducida por el investigador en el cuaderno de recogida de datos electrónico.

La escala MSQoL-54 adjunta en el anexo VI.

4.4.4. Análisis de cada variable

Las características generales y demás variables recogidas en situación basal se compararon entre ambos grupos de dosis para determinar la homogeneidad de la población asignada a cada tratamiento.

4.4.4.1. Objetivo primario

La variable primaria de eficacia fue el cambio de la puntuación en la escala EDSS entre la situación basal y el día 30 después de iniciar el tratamiento.

4.4.4.2. Objetivos secundarios

4.4.4.2.1. Variables clínicas:

- 1) Cambio de la puntuación en la escala EDSS en el día 7 de tratamiento respecto a la puntuación basal (mejoría clínica precoz).
- 2) Cambio de la puntuación en la escala EDSS en día 90 de tratamiento respecto a la puntuación basal (mejoría clínica tardía).
- 3) Número de pacientes que mejoraron o empeoraron ≥ 1 punto en la escala EDSS respecto a la puntuación basal en los días 7, 30 y 90 de tratamiento.
- 4) Número de pacientes que regresaron a su estado basal (mismo EDSS) en los días 30 y 90 de tratamiento.

4.4.4.2.2. Variables radiológicas:

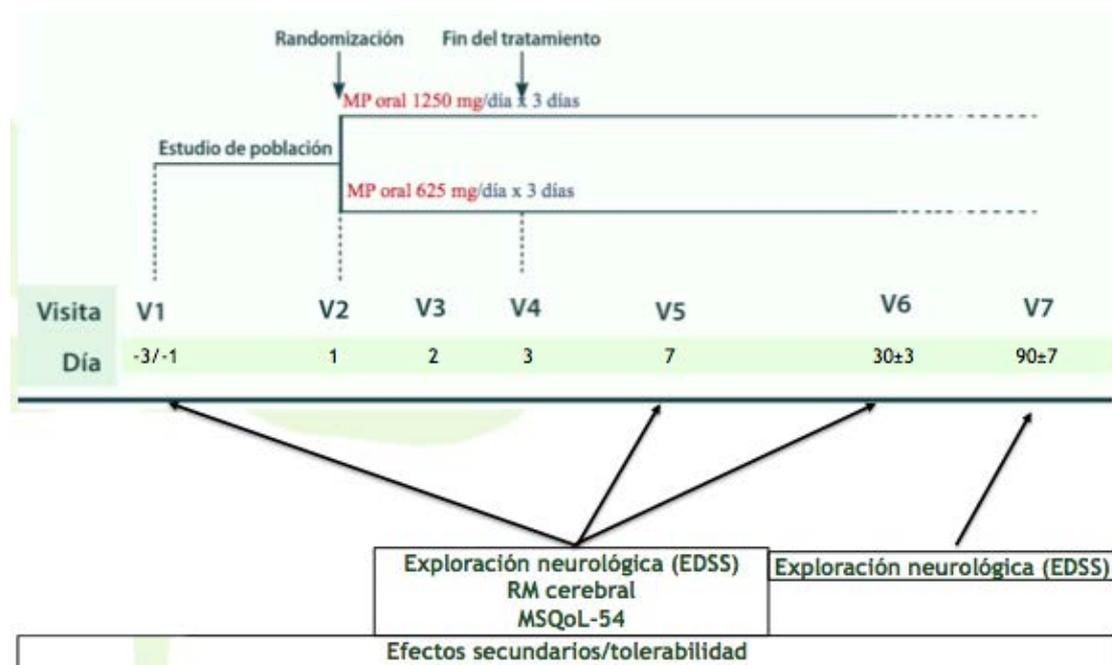
- 1) Número de T1Gd+ y número de pacientes con T1Gd+ en la RM de los días 7 y 30 de tratamiento respecto al examen basal.
- 2) Número de nuevas T1Gd+ (no presentes en el estudio basal) y número de pacientes con aparición de nuevas T1Gd+ en los días 7 y 30 de tratamiento.
- 3) Número de lesiones en T2 nuevas o aumentadas de tamaño y número de pacientes con lesiones nuevas o aumentadas en T2 en los días 7 y 30 de tratamiento respecto al basal.
- 4) Número de T1Gd+ que se convierten en lesiones hipointensas en T1 a los 30 días de tratamiento (agujeros negros).

4.4.4.2.3. Seguridad, tolerabilidad y calidad de vida

La seguridad y tolerabilidad se evaluó en los diferentes tiempos del estudio (basal, 7, 30 y 90 días de inicio de tratamiento) y se vio si existían diferencias entre dosis en relación a la gravedad, condición esperable y relación causal con la medicación. La calidad de vida se evaluó mediante la escala MSQoL-54 centrada en 2 medidas compuestas (salud física y salud mental) en la visita basal, y a los 7 y 30 días después del tratamiento.

4.5. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Figura 5: Cronograma del estudio



4.5.1. Visita basal (día -3 a -1)

En la primera visita se comprobó que el paciente cumplía los criterios para participar en el estudio, se proporcionó la información sobre el ensayo, se solicitó la firma del consentimiento y se procedió a la aleatorización. Durante esta visita se realizó la historia clínica de la enfermedad y la historia médica, se registró la medicación concomitante y se realizó la exploración neurológica calculando la puntuación en la escala EDSS. El paciente cumplimentó el cuestionario de calidad de vida MSQoL-54. Posteriormente, y antes de iniciar el tratamiento se realizó el estudio basal de RM cerebral sin y con contraste.

4.5.2. Toma de la medicación

Tras finalizar el estudio basal, se proporcionó la medicación para 3 días consecutivos. La primera dosis se administró en el hospital y la segunda y la tercera dosis en su domicilio.

4.5.3. Día 7

El equipo investigador comprobó la seguridad y tolerabilidad de la medicación del ensayo, así como la medicación concomitante. También se realizó la exploración neurológica y se calculó la puntuación EDSS. El paciente cumplimentó de nuevo el cuestionario de calidad de vida MSQoL-54. Se realizó la RM cerebral sin y con contraste del día 7.

4.5.4. Día 30

El equipo investigador comprobó la seguridad y tolerabilidad de la medicación del ensayo, así como la medicación concomitante. También se realizó la exploración neurológica y se calculó la puntuación EDSS. El paciente cumplimentó de nuevo el cuestionario de calidad de vida MSQoL-54. Se realizó la RM cerebral sin y con contraste del día 30.

4.5.5. Día 90

El equipo investigador comprobó la seguridad y tolerabilidad de la medicación del ensayo, así como la medicación concomitante. También realizó la exploración neurológica y se calculó la puntuación EDSS. Se comunicaba la finalización del estudio.

Durante todo el estudio se evaluó la tolerancia y los efectos secundarios de la medicación del estudio. Se realizaron visitas extra si el paciente lo requería o había dudas respecto a la tolerabilidad o la seguridad.

Tabla 4: Cronograma del ensayo clínico

	Visita basal Día -3 a -1	Visita 2 Día 1	Visita 3 Día 2	Visita 4 Día 3	Visita 5 Día 7	Visita 6 Día 30±3	Visita 7 Día 90±7
Procedimientos							
Criterios inclusión/exclusión	X						
Consentimiento informado	X						
Aleatorización	X						
Historia médica	X						
MSQoL-54	X				X	X	
Escala EDSS	X				X	X	X
Intervención							
Tratamiento MPo		X	X	X			
Test radiológicos							
RM cerebral	X				X	X	
Efectos adversos	Monitorización continua						
Medicación concomitante							

*MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of life-54; EDSS: expanded disability status scale; MPo: metilprednisolona oral.

4.6. REGISTRO DE LOS DATOS, BASE DE DATOS Y CUMPLIMIENTO

La visita basal y las visitas correspondientes a los días 7, 30 días (± 3) y 90 días (± 7) tras el tratamiento se llevaron a cabo de forma presencial con una entrevista clínica entre el investigador y el sujeto incluido en el estudio. Todos los datos se registraron en la historia clínica informatizada de cada hospital y, posteriormente, fueron introducidos en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Este cuaderno fue diseñado exclusivamente para este ensayo clínico. Con los datos del CRDe se diseñó una base de datos específica para el ensayo que fue la utilizada para llevar a cabo el análisis de los datos, manteniendo el ciego del estudio.

La calidad y buen registro de los datos fue garantizada por los investigadores de cada centro participante. La CRO (Contract of Research Organization) recibió los códigos de aleatorización y fue responsable de supervisar, almacenar y verificar la coherencia de los datos. Además, revisó el correcto cumplimiento del CRDe. Tras la comprobación de la

veracidad de los datos y la correcta inclusión y procedimientos del ensayo clínico, la CRO cerró el acceso al CRDe que ya no pudo ser modificado.

4.7. ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Durante el ensayo clínico se realizaron 3 enmiendas al protocolo. Dos previas al inicio del reclutamiento y 1 posterior. La primera enmienda fue la sustitución de la escala de calidad de vida de la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) y la MSQoL por el cuestionario MSQoL-54 con el objetivo de adaptar el ensayo clínico a la bibliografía actual. La segunda fue la de permitir la utilización de otro tipo de contraste en algunos centros, siempre y cuando cada centro utilizara el mismo tipo de contraste y el mismo paciente recibiera el mismo tipo de contraste en los 3 estudios de RM cerebral realizados; la dosis se mantuvo sin cambios: 0.1mmol/kg. La tercera fue la posibilidad de incluir a pacientes bajo tratamiento de primera línea con teriflunomida y dimetilfumarato y tratamiento de segunda línea con natalizumab, fingolimod y alemtuzumab; esta enmienda se aprobó por el comité de ética el 3 de Diciembre de 2014 con 25 pacientes reclutados.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.8.1. Justificación del tamaño muestral

El ensayo clínico fue planteado bajo una perspectiva exploratoria (estudio piloto) ya que la necesaria para llevar a cabo un estudio confirmatorio requeriría un tamaño muestral inviable.

Con un tamaño muestral de 22 pacientes por grupo, se consiguió un poder estadístico del 80% para rechazar la hipótesis nula: “los grupos del ensayo clínico no son equivalentes”, con un límite de no inferioridad (delta) de 1 (la diferencia en medias es de 1 punto o más de EDSS desde 0 en la misma dirección), confirmándose al hipótesis alternativa: “los dos grupos del ensayo clínico son equivalentes”. Se asumió, en base a la bibliografía consultada, que la diferencia esperada en medias es de 0 y la desviación estándar es de 1.13 (163).

4.8.2. Definición de las poblaciones

Se definieron tres poblaciones en el ensayo:

- *Población de seguridad*: todos los sujetos aleatorizados que habían tomado, al menos, una dosis de la medicación del ensayo.
- *Población por intención de tratar (ITT)*: sujetos aleatorizados recogidos en la población de seguridad, que tomaron al menos 1 dosis de la medicación de estudio y que tenían evaluada, al menos, la variable principal.
- *Población por protocolo (PP)*: sujetos aleatorizados, que habían recibido al menos 1 dosis de medicación, tenían evaluada, al menos, la variable principal y no presentan violaciones mayores del protocolo.

Antes del cierre de la base de datos y de la apertura del ciego, se realizó una revisión de los datos para evaluar las desviaciones y realizar la asignación de los sujetos a las diferentes poblaciones del estudio.

El análisis estadístico general fue llevado a cabo en la población por protocolo. Para mejorar la solidez de los resultados, la variable principal también fue evaluada en la población por intención de tratar. El análisis de seguridad fue llevado a cabo con la población de seguridad.

4.8.3. Manejo de los datos perdidos

No se realizaron imputaciones formales para ninguna variable (salvo la principal) y todos los análisis se han basado en el enfoque ADO (Available Data Only).

Para la variable EDSS, inicialmente se realizó una imputación conservadora, asignando a los valores no evaluados el percentil 90 de la escala EDSS observado en cada tiempo. Además, para el análisis de sensibilidad se utilizó la aproximación LOCF (Last Observation Carried Forward).

Para el resto de variables de eficacia continuas (Available Data Only) no se realizaron imputaciones ya que la aproximación predefinida de modelos mixtos para medidas repetidas (MMRM) es sólida a la presencia de valores perdidos durante la aleatorización.

4.8.4. Análisis de las variables

El análisis estadístico se ha realizado siguiendo los principios establecidos en la International Conference on Harmonisation Topic E9 (CPMP/ICH/363/96) (208).

El análisis se ha realizado mediante el sistema SAS (versión 9.3).

4.8.4.1. Estadística descriptiva

- Para las variables continuas: media, Intervalo de confianza 95%, desviación estándar, mínimo, P25, mediana, P75, máxima, N y missing.
- Variables categóricas: % respecto total columna, N de cada categoría.
- Variables ordinales: con \leq de 5 categorías se describen dos tablas, una con los parámetros descriptivos de las variables continuas y otra con los de las variables categóricas. Para las de $>$ 5 categorías se utilizó la aproximación de las variables continuas.

4.8.4.2. Estadística inferencial

Para el análisis de la variable principal de eficacia se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA), incluyendo el valor basal del EDSS como covariable. Se concluyó no-inferioridad si el intervalo de confianza al 95% bilateral de la diferencia entre los tratamientos a día 30 no sobrepasaba el valor delta de no inferioridad de 1 punto en la escala EDSS.

Para el análisis del resto de variables se utilizó una prueba diferente según la naturaleza de la variable: prueba exacta de Fisher para variables categóricas, prueba t de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales. La diferencia entre medias (intervalo de confianza del 95%) fueron calculadas usando el estimador de Hodges-Lehmann.

El nivel de significación utilizado fue de $\alpha = 0.05$ bilateral para todas las pruebas. La comprobación de la no-inferioridad se realizó mediante el intervalo de confianza al 97.5% unilateral (alfa 2.5% unilateral).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

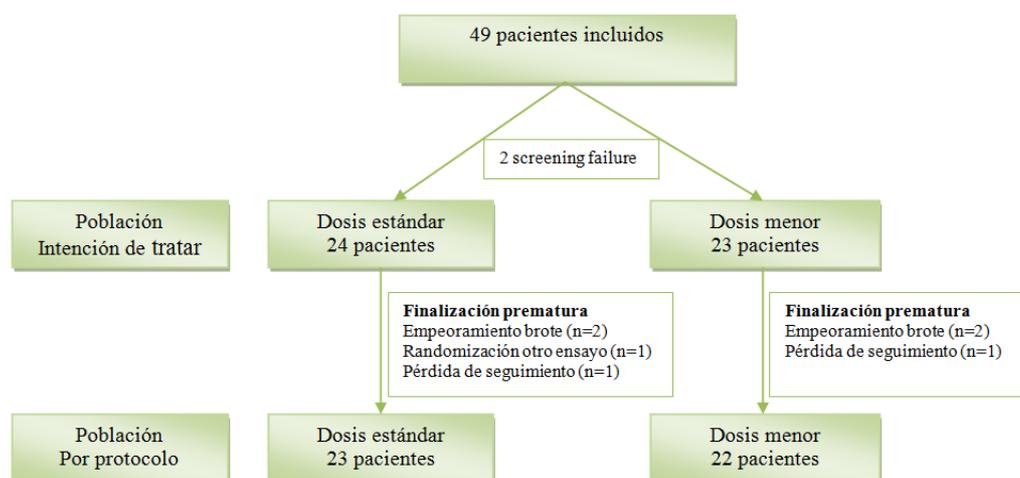
El diseño del estudio finalizó en Mayo de 2013. El primer paciente fue reclutado en Noviembre de 2013. El último sujeto incluido fue en Diciembre de 2016.

Se incluyeron un total de 49 sujetos. Se registraron dos pacientes con incumplimiento de los criterios de selección, que fueron excluidos de todos los análisis: 1 paciente aceptó participar en el ensayo clínico pero, posteriormente retiró el consentimiento informado; otro paciente presentaba intolerancia a la lactosa (excipiente de la medición del ensayo) y no recibió ninguna dosis de la medicación. Finalmente, 47 pacientes fueron aleatorizados: 24 en el grupo de dosis estándar de MP y 23 en el grupo de dosis menor.

De los 47 pacientes aleatorizados, hubo 7 finalizaciones prematuras: 4 en el grupo de dosis estándar y 3 en el grupo de dosis menor (Figura 6). En el grupo de dosis estándar, 2 pacientes abandonaron el estudio por empeoramiento del brote y necesidad de tratamiento con otro ciclo de corticoides (a los 7 y 30 días), uno de ellos requiriendo, además, tratamiento con plasmaféresis; 1 paciente abandonó el estudio tras ser aleatorizado en otro ensayo clínico (a los 30 días); 1 paciente fue pérdida durante el seguimiento (a los 30 días). En el grupo de dosis menor, 2 pacientes abandonaron el estudio por empeoramiento del brote (a los 4 y 30 días) y 1 un paciente fue pérdida durante el seguimiento (a los 30 días).

Tras el análisis de las finalizaciones prematuras, 47 pacientes fueron analizados en la población de seguridad y por intención de tratar y 45 sujetos fueron analizados en la población por protocolo.

Figura 6. Diagrama de flujo



5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos de tratamiento (tabla 5). La edad media de la muestra fue de 39 años. De los 45 pacientes analizados en la población por protocolo, la mayor parte eran mujeres y no había diferencias en el índice de masa corporal.

Las características clínicas y radiológicas también fueron similares en ambos regímenes de dosis. En general, eran pacientes de reciente diagnóstico y con una discapacidad leve. Sin embargo, presentaban una enfermedad activa: habían tenido brotes recientemente y la mayoría presentaban > 9 lesiones en las secuencias T2 de RM cerebral basal. La mayoría de pacientes estaban bajo tratamiento inmunomodulador, aunque existía un mayor número de pacientes en el grupo de dosis menor sin tratamiento modificador de la enfermedad y un mayor número de pacientes en tratamiento con fármacos de alta eficacia en el grupo de dosis estándar (ninguno en el grupo de dosis menor).

La mayor parte de los brotes fueron medulares y tronco-cerebelosos. El tiempo de evolución del brote fue similar entre ambos grupos así como el EDSS en el momento del brote. El número de pacientes que empeoró a un EDSS >3 fue similar entre ambos grupos (7 pacientes en el grupo de dosis estándar y 6 pacientes en el grupo de dosis menor). Hubo una tendencia hacia una mayor actividad radiológica (teniendo en cuenta las T1Gd+) en el estudio basal en el grupo de dosis estándar.

En resumen, las características basales fueron similares entre ambos grupos, sin embargo, el grupo de dosis estándar presentó un mayor número de pacientes bajo tratamiento inmunomodulador y de terapia intensiva así como tendencia a una mayor actividad radiológica.

Tabla 5: Características basales

	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)
Edad (años)	39 (9)	38.8 (10)
Sexo, n (%)	17 (74)	17 (77)
IMC	25.5 (4.7)	26.6 (5.8)
TME, n (%)		
Sin tratamiento	5 (22)	10 (45)
Interferón-beta	9 (39)	8 (36)
Acetato de glatirámero	3 (13)	3 (14)
Natalizumab	2 (9)	0 (0)
Fingolimod	1 (4)	0 (0)
Dimetilfumarato	2 (9)	1 (5)
Teriflunomida	1 (4)	0 (0)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)		
Mediana (P25-P75)	7.25 (2.76-14.32)	5.7 (2.26-13.22)
Tiempo desde el último brote (meses)		
Mediana (P25-P75)	1.21 (0.69-7.17)	1.77 (0.66-3.01)
Tiempo de duración del brote (días)		
Mediana (P25-P75)	5 (4-10)	4.5 (4-10)
EDSS previo al brote	1.85 (0.9)	1.6 (1.1)
EDSS al inicio del brote	3.37 (1.1)	3.23 (1.0)
Tipo de brote, n (%)		
Neuritis óptica	4 (17)	3 (14)
Tronco-cerebelo	8 (35)	6 (27)
Mielitis	5 (22)	8 (36)
Otros	6 (26)	5 (23)
Lesiones en secuencias T2, n (%)		
<9 lesiones	4 (17)	6 (27)
>9 lesiones	19 (83)	16 (73)
T1Gd+, n (%)	16 (70)	13 (59)
T1Gd+		
Media (DE)	5.4 (12.6)	1.9 (2.8)
Mediana (P25-75)	2 [0-4]	1 [0-2]

*IMC: índice de masa corporal; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; EDSS: expanded disability status scale; T1Gd+: lesiones captantes de gadolinio.

*Valores estadísticos: n° (%), media, DE: desviación estándar; mediana; P25-75: percentiles 25-75

+ MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+ MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

5.2. VARIABLE PRINCIPAL

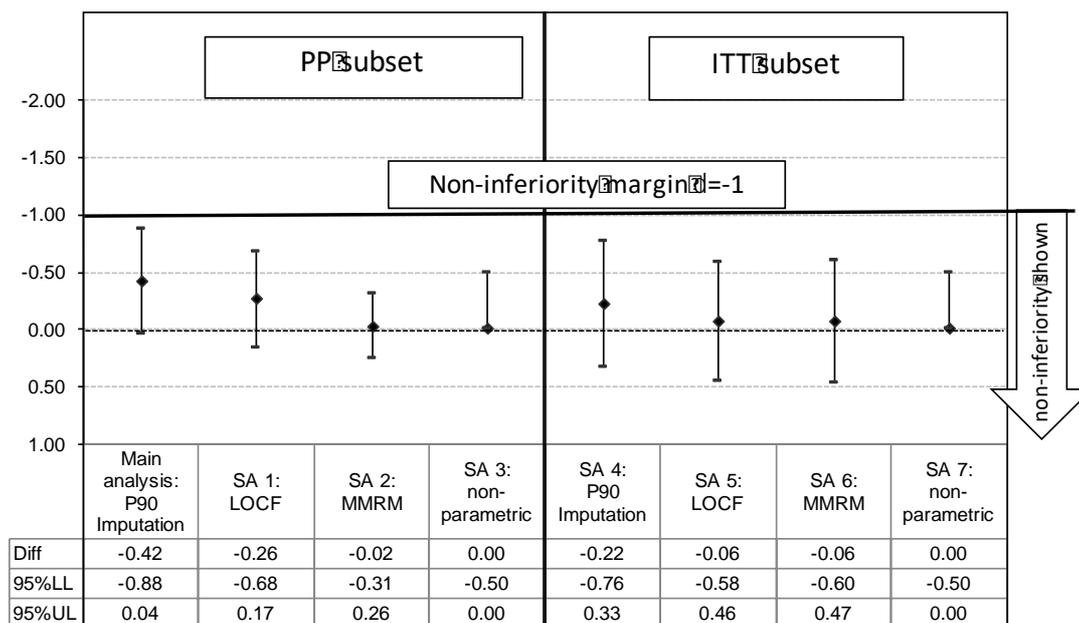
La variable principal del ensayo clínico fue el cambio en la escala EDSS en ambos regímenes de dosis a los 30 días de inicio del tratamiento respecto al basal.

Tras el análisis, no hubo diferencias significativas entre ambos regímenes de dosis, excluyéndose diferencias iguales o superiores al delta establecido (1 punto de EDSS). El cambio medio en el EDSS fue de -1.2 [IC95%, -1.53;-0.88] para la dosis estándar de MP con

una mejora del 39% y de -0.78 [-1.11;-0.46] para la dosis menor, correspondiendo a una mejora del 28%. La diferencia entre ambas dosis fue de -0.42 [-0.88;-0.04] ($p=0.246$).

Los análisis de sensibilidad utilizando aproximaciones paramétricas con la población por intención de tratar y aproximaciones no paramétricas con la población por protocolo confirmó los resultados del análisis primario, dando solidez a los resultados (figura 7).

Figura 7: Análisis estadístico de la variable principal



*Los resultados se calculan mediante la sustracción de los valores de la megadosis estándar a la megadosis menor en medias (IC95%) salvo para las evaluaciones no paramétricas: mediana (IC95%). Los valores negativos son a favor de la dosis estándar.

*Diff: diferencias; SA: análisis de sensibilidad, P90: imputación de datos perdidos usando el percentil 90; LOCF: arrastre de la última observación disponible (Last Observation Carried Forward); ITT: población por intención de tratar; PP: población por protocolo; MMRM: modelos mixtos para medidas repetidas (Mixed model for repeated measurements); 95%LL: límite inferior 95%, 95%UL: límite superior 95%.

El análisis retrospectivo de la variable principal estratificando a los pacientes según el EDSS ≤ 3 o > 3 antes del brote mostró que en los pacientes con EDSS ≤ 3 no existieron diferencias significativas en la mejora del EDSS a los 30 días entre ambas dosis, siendo la diferencia de -0.3 [IC95%, -0.7;-0.2] a favor de la dosis estándar ($p = 0.283$) (tabla 6). Sin embargo, en pacientes con un EDSS > 3 antes del brote, el grupo de dosis estándar mostró una mejora de -2 [IC95%, -4;-0.1] puntos superior a la del grupo de dosis baja, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.047$).

Tabla 6: Número de pacientes con EDSS < o >3 en basal

EDSS basal	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 21)
≤ 3	20 (87)	19 (90)
>3	3 (13)	2 (10)
Total	23	21

*EDSS: expanded disability status scale

*Valores estadísticos: n° (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

En el análisis retrospectivo de la variable principal estratificando a los pacientes según el EDSS ≤ 3 o > 3 durante el brote, no mostró diferencias significativas en la mejora del EDSS a los 30 días en el grupo con EDSS ≤ 3, siendo la diferencia de -0.2 [IC95%, -0.2;0.6] a favor de la dosis estándar (p = 0.285) (tabla 7). Sin embargo, en los pacientes con EDSS > 3 durante el brote, el grupo de dosis estándar obtuvo un promedio de mejora de -1.3 [IC95%, -2.2;-0.4] puntos superior al grupo de dosis baja (p = 0.007).

Tabla 7: Número de pacientes con EDSS < o >3 en el brote

EDSS basal	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)
≤ 3	13 (57)	13 (59)
>3	10 (43)	9 (41)
Total	23	22

*EDSS: expanded disability status scale

*Valores estadísticos: n° (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

El análisis retrospectivo de la variable principal estratificando los pacientes según si recibían o no tratamiento inmunomodulador, no mostró diferencias significativas en cuanto a la mejora del EDSS a los 30 días (tabla 8). Los pacientes bajo tratamiento con TME presentan una diferencia de -0.2 [IC95%, -0.8;-0.3] a favor de la dosis estándar (p = 0.387). En pacientes sin tratamiento con TME existió una diferencia de -0.8 [IC95%, -1.8;0.1] a favor de la dosis estándar (p = 0.087).

Tabla 8: Número de pacientes bajo tratamiento inmunomodulador

Tratamiento con TME	MP-E (n =23)	MP-m (n = 22)
Sí	18 (78)	12 (55)
No	5 (22)	10 (45)

*TME: Tratamiento modificador de la enfermedad

*Valores estadísticos: n° (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

No se observó interacción significativa entre el efecto de la dosis sobre la variable principal y el número de lesiones T2 basal ($p=0.84$) o el número de T1Gd+ basales ($p=0.60$). Este hecho indica que la dosis de MP sobre el cambio en el EDSS no fue diferente en función de la actividad radiológica basal.

5.3. VARIABLES SECUNDARIAS

5.3.1. Variables de eficacia clínica

Las variables clínicas secundarias del ensayo clínico fueron: el cambio en la puntuación de la escala EDSS en ambos regímenes de dosis a los 7 (mejoría clínica precoz) y 90 días (mejoría clínica tardía) de inicio del tratamiento; el número de pacientes que mejoraron o empeoraron 1 punto o más en la escala EDSS en los días 7, 30 y 90 tras el inicio del tratamiento; y el número de pacientes que volvieron a su estado basal previo al brote (tablas 9-11).

El cambio medio a los 7 días en el EDSS fue de -0.98 [IC95%, -1.25;-0.71] para la dosis estándar de MP con una mejora del 32% y de -0.55 [-1.82;-0.28] para la dosis menor, correspondiendo a una mejora del 15%. La diferencia entre ambas dosis fue de -0.43 a favor de la dosis estándar [-0.81;-0.05] ($p=0.028$).

El cambio medio a los 90 días en el EDSS fue de -1.18 [IC95%, -1.55;-0.82] para la dosis estándar de MP con una mejora del 38% y de -0.94 [-1.32;-0.56] para la dosis menor, correspondiendo a una mejora del 28%. La diferencia entre ambas dosis fue de -0.24 [-0.77;0.28] a favor de la dosis estándar ($p=0.352$).

Tabla 9: Variación del EDSS durante el ensayo clínico

	MP-E (n= 23)		MP-m (n = 22)		Diferencia entre dosis	Mejoría (%)		p- valor
	EDSS	Mejoría EDSS	EDSS	Mejoría EDSS		MP-E	MP-m	
Basal Media (DE) [IC95%]	3.37 (1.14) [2.88-3.86]	-	3.23 (0.97) [2.8-3.66]	-	-	-	-	-
Día 7 Media (DE) [IC95%]	2.29 (0.13) [2.02-2.56]	-0.98 (0.13) [-1.25;-0.71]	2.72 (0.13) [2.45-2.98]	-0.55 (0.13) [-0.82;-0.28]	-0.43 (0.19) [-0.81;-0.05]	32	15	0.028
Día 30 Media (DE) [IC95%]	2.06 (0.15) [1.76-2.36]	-1.2 (0.16) [-1.53;-0.88]	2.32 (0.16) [2-2.64]	-0.78 (0.16) [-1.11;-0.46]	-0.42 (0.23) [-0.88;-0.04]	39	28	0.246
Día 90 Media (DE) [IC95%]	2.08 (0.15) [1.72-2.44]	1.18 (0.18) [-1.55;-0.82]	2.33 (0.19) [1.95-2.7]	-0.94 (0.19) [-1.32;-0.56]	-0.24 (0.26) [-0.77;0.28]	38	28	0.352

*EDSS: expanded disability status scale

*Valores estadísticos: media; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

El número de pacientes que mejoraron más de 1 punto en los diferentes tiempos del ensayo clínico no difirió entre dosis. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que empeoró más de 1 punto en los diferentes tiempos del ensayo entre ambos brazos de tratamiento.

Tabla 10: número de pacientes que mejoran o empeoran ≥ 1 punto de EDSS tras el tratamiento

		MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)	p-valor
Día 7	Mejoran, n (%)	13 (54)	8 (35)	0.244
	Empeoran, n (%)	3 (13)	1 (4)	0.609
Día 30	Mejoran	16 (67)	12 (52)	0.38
	Empeoran	1 (4)	2 (9)	0.609
Día 90	Mejoran	12 (50)	13 (57)	0.773
	Empeoran	3 (13)	3 (13)	1

*Valores estadísticos: n° (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

Respecto al número de pacientes que mejoraron su EDSS hasta la discapacidad previa al brote (vuelven a su estado basal) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento a los 7, 30 y 90 días (tabla 11).

Tabla 11: número de pacientes que vuelven al estado basal

	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)	p-valor
Día 7, n (%)	8 (35)	6 (27)	0.75
Día 30, n (%)	11 (48)	6 (27)	0.22
Día 90, n (%)	10 (43)	7 (32)	0.54

*Valores estadísticos: n° (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

5.3.2. Variables radiológicas

Las variables radiológicas del ensayo se muestran en las tablas 12 y 13. En situación basal no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos aunque se observó una mayor actividad basal no significativa en el grupo de mayor dosis respecto a las T1Gd+ ($p = 0.16$).

5.3.2.1. Variables radiológicas a los 7 días

El número medio de T1Gd+ fue de 1.5 en el grupo de dosis estándar y de 1.1 en el grupo de dosis menor, lo que supuso una reducción del 72% y el 42% respecto al basal, respectivamente ($p = 0.401$). Además, el número de pacientes que presentaron T1Gd+ fue similar entre ambos regímenes de dosis ($p = 0.54$).

No aparecieron nuevas T1Gd+ en ningún grupo; además, un 35% de los pacientes en el brazo de dosis estándar y un 41% en el grupo de dosis menor disminuyeron el número de T1Gd+ ($p = 0.76$).

Ningún paciente desarrolló nuevas lesiones en secuencias T2 a día 7 y tan solo 1 paciente en el grupo de dosis estándar presentó una lesión aumentada en secuencias T2 ($p = 0.32$).

5.3.2.2. Variables radiológicas a los 30 días

El número medio de T1Gd+ fue de 2.9 en el grupo de dosis estándar y de 0.9 en el grupo de dosis menor, lo que supuso una reducción del 46% y el 53% respecto al basal, respectivamente ($p = 0.349$). Además, el número de pacientes que presentaron T1Gd+ fue similar entre ambos regímenes de dosis ($p = 0.2362$).

El número medio de nuevas T1Gd+ fue de 2.7 en el grupo de dosis estándar y de 0.6 en el grupo de dosis menor (p = 0.301). Un 48% de pacientes en la dosis estándar y un 33% de pacientes en el grupo de dosis menor tuvieron nuevas T1Gd+ (p = 0.3651). Sin embargo, un 39% en la dosis estándar y un 35% en la dosis menor disminuyeron el número de T1Gd+ (p = 0.7575).

Tampoco hubo diferencias significativas en la aparición de nuevas lesiones o lesiones aumentadas en T2 (p = 0.6435) entre ambos regímenes de dosis ni en el número de pacientes con aparición de lesiones en T2 (p= 0.7581).

2 pacientes en el grupo de dosis estándar y ninguno en el grupo de dosis menor presentaron conversión de T1Gd+ a lesiones hipointensas en secuencias T1 (p = 0.18).

Tabla 12: Lesiones captantes de gadolinio

Número de T1Gd+				
	Media (DE) Mediana [P25-75]		Nº pacientes T1Gd+ Nº y (%)	
	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)
Basal	5.4 (12.6) 2 [0-4]	1.9 (2.8) 1 [0-2]	16 (70)	13 (59)
Día 7	1.5 (1.8) 1 [0-2]	1.1 (1.9) 0.5 [0-1]	13 (62)	11 (50)
p-valor	0.401		0.54	
Día 30	2.9 (8.2) 1 [0-2]	0.9 (1.3) 0 [0-1.5]	13 (57)	8 (40)
p-valor	0.349		0.2362	

Nuevas T1Gd+						
	Media (DE) Mediana [P25-75]		Nº pacientes T1Gd+ Nº y (%)		Nº pacientes que disminuyen T1Gd+ Nº y (%)	
	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)	MP-E (n = 23)	MP-m (n = 22)
Basal	-	-	-	-	-	-
Día 7	0 (0) 0 [0-0]	0 (0) 0 [0-0]	0 (0)	0 (0)	8 (35)	9 (41)
p-valor	1		1		0.76	
Día 30	2.7 (8.3) 0 [0-2]	0.6 (1) 0 [0-1]	11 (48)	7 (33)	9 (39)	7 (35)
p-valor	0.301		0.3651		0.7575	

*T1Gd+: lesiones captantes de gadolinio.

*Valores estadísticos: media; DE: desviación estándar; mediana; P25-75: percentil 25-75

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

Tabla 13: Lesiones en T2

	Nº basal		Nuevas lesiones o lesiones aumentadas		Nº pacientes con lesiones nuevas/aumentadas	
	Media (DE)		Media (DE)		Nº y (%)	
	Mediana [P25-75]		Mediana [P25-75]			
	MP-E	MP-m	MP-E	MP-m	MP-E	MP-m
Basal	79.4 (66.7) 58 [20-110]	27.9 (18.7) 25 [13-40]	-	-	-	
Día 7	-	-	0 (0) 0 [0-0]	0.1 (0.2) 0 [0-0]	0 (0)	1 (5)
p-valor	-		0.32		1	
Día 30	-	-	1 (1.5) 0 [0-2]	0.7 (1.2) 0 [0-1]	9 (43)	7 (35)
p-valor	-		0.6435		0.7581	

*Valores estadísticos: media; DE: desviación estándar; mediana; P25-75: percentil 25-75

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

5.3.2.3. Actividad radiológica cerebral en brotes medulares

El análisis retrospectivo de la actividad radiológica cerebral en pacientes con brotes medulares mostró que tanto los pacientes pertenecientes a la dosis estándar como a la dosis menor presentaban actividad en forma de T1Gd+ y nuevas lesiones o lesiones aumentadas en T2 en el día 30. Estas nuevas lesiones no se observaron el período precoz del tratamiento, dentro de los primeros 7 días.

Tabla 14: actividad radiológica en pacientes con brotes medulares

	MP-E (n =5)	MP-m (n = 8)
T1Gd+		
Basal	4 (80)	4 (50)
Día 7	3 (60)	3 (38)
Día 30	3 (60)	2 (29)
Nuevas T1Gd+ (total)		
Día 7	0 (0)	0 (0)
Día 30	3 (60)	2 (25)
Nuevas lesiones ó lesiones aumentadas (total)		
Día 7	0 (0)	0 (0)
Día 30	3 (60)	3 (43)

*T1Gd+: lesiones captantes de gadolinio.

*Valores estadísticos: nº y %

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

5.3.3. Seguridad y tolerabilidad

De los 47 pacientes aleatorizados en el ensayo clínico, todos tomaron las 3 dosis de la medicación de estudio. Por lo tanto, todos fueron analizados en la población de seguridad.

De estos 47 pacientes, 12 pacientes no tuvieron ningún efecto secundario: 8 en el grupo de dosis estándar y 4 en el grupo de dosis menor. Los efectos secundarios más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales (principalmente dispepsia), insomnio/ansiedad, flushing y alteración del gusto. Solo se registraron 6 pacientes con infecciones, todas ellas leves: 4 tuvieron infecciones de vías respiratorias altas (1 de ellos en tratamiento con fingolimod), 1 presentó una piodermitis y otro paciente desarrolló un herpes zóster (paciente en tratamiento concomitante con dimetilfumarato).

5.3.3.1. Intensidad, gravedad y esperabilidad

La mayoría de los AEs fueron leves y esperados (tabla 15).

En relación a la intensidad, hubo 13 pacientes con efectos secundarios moderados: 7 en el grupo de dosis estándar y 6 en el grupo de menor dosis.

Los efectos secundarios no leves en el grupo de dosis estándar fueron:

- Nuevo brote (3 pacientes)
- Empeoramiento del brote actual (1 paciente)
- Dolor abdominal (1 paciente)
- Insomnio (1 paciente)
- Vértigo (1 paciente)

Los efectos secundarios no leves en el grupo de dosis menor fueron:

- Nuevo brote (2 pacientes)
- Empeoramiento del brote actual (2 pacientes)
- Fatiga (1 paciente)
- Dolor neuropático (1 paciente)

Únicamente una paciente en el grupo de dosis estándar, presentó un AE grave: empeoramiento del brote que requirió hospitalización. Se trató de un brote hemisférico con

empeoramiento del EDSS de 3.0 en situación basal a 8.0 durante la primera semana de inclusión en el ensayo. Requirió tratamiento con un nuevo ciclo de MP y plasmaféresis. Tras ello, la paciente mejoró hasta un EDSS de 6.0.

La mayoría de efectos secundarios fueron esperados y alrededor de la mitad relacionados con la medicación. No hubo ningún efecto secundario grave y/o inesperado que estuviera relacionado con la medicación (tabla 15).

Tabla 15: Tipos de efectos secundarios durante el ensayo clínico

	MP-E	MP-m	Total	p-valor
Cualquier AE (nº y (%))	16 (67)	19 (83)	35 (75)	0.318
Grave	1 (4)	0 (0)	1 (2)	1
Inesperado	6 (25)	2 (9)	8 (17)	0.245
Relacionado	12 (50)	12 (52)	24 (51)	1
Grave y relacionado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Inesperado y relacionado	3 (13)	1 (4)	4 (9)	0.609

* AE: efecto secundario

*Valores estadísticos: nº (%)

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

5.3.3.2. Brotes durante el período de seguimiento

No hubo diferencias entre grupos en el número de nuevos brotes producidos durante el seguimiento de 90 días. Tampoco hubo diferencias entre grupos entre el empeoramiento del brote por el que fueron incluidos ni en el uso de nuevos ciclos de corticoterapia.

Durante el ensayo clínico 5 pacientes presentaron nuevos brotes y fueron activos clínicamente: 3 pacientes en el grupo de dosis estándar y 4 pacientes en el grupo de dosis menor. Los pacientes con brotes leves no recibieron tratamiento corticoideo, realizándose seguimiento clínico.

En el grupo de dosis estándar:

- 1 paciente presentó un brote politópico a los 3 meses. No tratamiento corticoideo.
- 1 paciente presentó un brote de tronco al mes y medio. Tratamiento corticoideo.
- 1 paciente presentó un brote de tronco a los 2 meses. Tratamiento corticoideo.

En el grupo de dosis menor:

- 1 paciente presentó un brote medular a los 3 meses. No tratamiento corticoideo.
- 1 paciente presentó un brote medular a los 3 meses. No tratamiento corticoideo.

4 pacientes presentaron empeoramiento del brote por el que fueron incluidos: 2 en el grupo de dosis estándar y 2 en el grupo de dosis menor:

En el grupo de dosis estándar:

- 1 paciente a los 7 días, requiriendo tratamiento corticoideo y plasmaféresis.
- 1 paciente en el primer mes, requiriendo tratamiento corticoideo.

En el grupo de dosis menor:

- 1 paciente en el primer mes, requiriendo tratamiento corticoideo.
- 1 paciente a los 4 días, requiriendo tratamiento corticoideo.

5.3.4. Calidad de vida

No hubo diferencias en las puntuaciones de calidad de vida global ni en las medidas compuestas de salud mental y física entre ambos grupos (tabla 16).

Tabla 16: Calidad de vida

		MP-E	MP-m	Diferencia	p-valor
Calidad de vida Media (DE) [IC95%]	Basal	56.8 (17.5) [49.3-64.4]	54.9 (14.3) [48.5-61.2]		
	Día 7	57.9 (3.5) [50.9-64.9]	51.4 (3.5) [44.3-58.6]	6.5 (4.9) [-3.5-16.4]	0.198
	Día 30	53.8 (2.8) [48.2-59.3]	56.5 (3.0) [50.4-62.6]	-2.73 (4.1) [-11.0-5.55]	0.509
Salud física general Media (DE) [IC95%]	Basal	51.3 (13.6) [45.4-57.2]	55.8 (10.4) [51.2-60.4]		
	Día 7	53.3 (2.0) [49.3-57.4]	49.7 (2.1) [45.6-53.9]	3.6 (2.9) [-2.3-9.5]	0.227
	Día 30	56.4 (2.3) [51.7-61.1]	53.1 (2.5) [48.0-58-2]	3.3 (3.5) [-3.7-10.3]	0.347
Salud mental general Media (DE) [IC95%]	Basal	46.5 (13.2) [40.8-52.3]	49.9 (10.4) [45.3-54.5]		
	Día 7	46.3 (2.0) [42.3-50.4]	47.5 (2.1) [43.4-51.7]	-1.2 (2.9) [-7.0-4.6]	0.68
	Día 30	47.8 (1.9) [43.9-51.7]	53.3 (2.1) [48.1-56.6]	-4.6 (2.9) [-10.4-1.2]	0.118

*Valores estadísticos: media; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza

+MP-E: metilprednisolona oral 1250mg/24h durante 3 días

+MP-m: metilprednisolona oral 625mg/24h durante 3 días

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El tratamiento de la EM ha evolucionado de forma sustancial en los últimos años. La investigación llevada a cabo para modificar el curso natural de la EM ha conseguido un mejor control clínico y radiológico de la enfermedad, aumentando la complejidad de su manejo.

Ha existido y sigue existiendo una gran inversión en investigación de fármacos para evitar la aparición de brotes, pero la investigación del propio brote ha sido escasa.

Desde hace muchos años el principal y casi único tratamiento del brote es el corticoide (42) pero no disponemos de guías claras y homogéneas sobre su uso, por lo que existe una gran variabilidad tanto a nivel de indicación, como de posología y manejo del fallo terapéutico (117). Esta heterogeneidad puede verse incluso en un mismo neurólogo que utilizará una posología u otra dependiendo en la situación en la que se encuentre (disponibilidad o no de Hospital de Día, franja horaria o día de la semana en que se presente el paciente, etc). Esta falta de homogeneidad es percibida por los pacientes quienes, en ocasiones, tienen una percepción mala del tratamiento de este proceso (118).

En relación a la investigación del tratamiento del brote se han conseguido grandes avances en la comparación entre vías de administración. Los ensayos clínicos y meta-análisis han logrado demostrar que la vía oral no es inferior a la vía intravenosa (103–105,136,147,163–166). La reducción de costes, la no necesidad de un acceso venoso y la posibilidad de tratamiento domiciliario, han hecho que la vía oral se esté convirtiendo en una vía de administración cada vez más utilizada. Este hecho ha sido plasmado en las guías terapéuticas que aconsejan el uso de MP oral o intravenosa con nivel de recomendación A (198–201). Además, algunos centros están utilizando diferentes técnicas para incorporar la vía oral como tratamiento estándar del brote: utilización de comprimidos de MP de mayor dosis para reducir el número de comprimidos necesarios o recomendación de tomar el vial intravenoso por vía oral.

En relación a la dosis de corticoterapia en el brote, la investigación ha sido escasa lo que hace que la dosis de MP más adecuada no esté tan bien establecida. La principal guía terapéutica (NICE) recomienda una dosis de MPo de al menos 500mg/24h durante 5 días consecutivos, pero la opción más utilizada en nuestro país es el uso de MPiv a dosis de 1000mg/24h durante 3-5 días consecutivos.

Los pocos ensayos clínicos (de deficiente diseño) y la evidencia reunida, no permiten establecer la eficacia y seguridad de una dosis acumulada menor de 2500mg de MPo. Por todo ello, creyendo que la dosis más conveniente de MP aún no está determinada y siendo este un objetivo prioritario en el campo de la EM, hemos querido aportar nuestra investigación en la búsqueda de la dosis más óptima de MP.

6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

El objetivo principal que justifica esta tesis es demostrar la hipótesis de que una megadosis menor de MPo no es inferior a la megadosis habitualmente utilizada, produciendo menos efectos secundarios y siendo mejor tolerada, sin perjuicio en la calidad de vida. Antes de discutir los hallazgos del ensayo clínico, justificaré, por un lado, por qué creo que es importante la realización de un estudio de dosis y, por otro lado, porqué se ha considerado la utilización de esta dosis en concreto.

Las principales razones que justifican la realización de un estudio de dosis en el brote de EM son las siguientes:

- La falta de evidencia en ensayos clínicos bien diseñados sobre la dosis óptima de MP que nos lleva a extraer conclusiones contradictorias (169). La variabilidad de dosis es percibida por los pacientes y podría inducir a la desconfianza (117).
- La posibilidad de que una dosis menor de MP produzca una menor alteración del sistema inmune en pacientes que podrían recibir varios ciclos de tratamiento con MP y que podrían estar en tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor.
- La posibilidad de que una dosis menor produzca menos efectos secundarios a corto plazo.
- La posibilidad de que una dosis menor produzca menos efectos secundarios a largo plazo en pacientes con brotes frecuentes y uso de múltiples ciclos de MP (dosis acumulada).
- El menor coste económico: tanto por coste directo del fármaco como por coste indirecto debido a una mayor comorbilidad asociada a dosis de MP más elevadas (167,168).
- Los datos en otras patologías sobre farmacodinámica del corticoide y la utilización de dosis menores para el tratamiento del brote de enfermedades inflamatorias sistémicas con resultados favorables (170).

Respecto a este último punto, como comenté en la introducción, se ha visto que dosis mayores de 200mg de MP saturan el receptor intracelular del corticoide al 100% y tienden a disociarse de él. Además, existe evidencia en la utilización de dosis menores de corticoterapia tanto oral (prednisona 0.5mg/Kg/día) como en bolus intravenosos (prednisona 125-250-500mg/día) en el brote lúpico, que ha permitido a las guías recomendar dosis menores de corticoterapia en los brotes graves del lupus eritematoso sistémico (125).

Para la elección de las dosis de MP empleadas en el ensayo clínico se realizó una extensa búsqueda bibliográfica (42,114,117,147,160–164,169,173–176). Las dosis utilizadas y los resultados de eficacia y seguridad en estudios, ensayos clínicos y meta-análisis han sido muy heterogéneos (ver apartado 1.10.11.9.); lo mismo sucede en la práctica clínica habitual.

En la bibliografía, el rango de dosis varía desde 390 mg de MP hasta 10 g de MP (tabla 2). Dos meta-análisis compararon diferentes tipos de dosis: el primero comparó dosis mayores de 1500 mg con dosis menores de 48 mg sin encontrar diferencias; el segundo meta-análisis, que incluía los datos del primero, comparó dosis menores de 1000 mg con dosis mayores de 2000 mg siendo la dosis mayor más eficaz (176,182). Por lo tanto, las guías recomiendan al menos 2500mg de MPo y el mejor meta-análisis realizado hasta la actualidad concluyó que dosis menores de 1000mg de MP no son eficaces; por ello, para la dosis menor del ensayo clínico de la tesis, se optó por una dosis intermedia (1500mg de MPo). Esta posología fue comparada con la posología estándar utilizada (3000mg de MPiv).

Nuestro ensayo comparó dosis bioequivalentes, no dosis iguales. Debido a que la disponibilidad por vía oral de la MP es del 80% se utilizaron las siguientes dosis:

- Posología de dosis estándar: 1250mg/24h durante 3 días (total de 3750mg de MPo bioequivalentes a 3000mg de MPiv).
- Posología de dosis menor: 625mg/24h durante 3 días (total de 1875mg de MPo bioequivalentes a 1500mg de MPiv).

6.2. RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO

Los resultados del ensayo clínico demuestran que la megadosis menor de MPo no es inferior a la megadosis estándar respecto al objetivo primario, una diferencia en el cambio de puntuación del EDSS a los 30 días inferior a un punto entre ambos grupos de tratamiento. Además, no hubo diferencias en la calidad de vida y ambas dosis fueron seguras y bien toleradas. Sin embargo, hay varios puntos a tener en consideración.

6.2.1. Análisis de las características basales

Si observamos las características basales de los pacientes, ambos grupos fueron similares. Sin embargo, el grupo de dosis estándar tuvo una tendencia a ser más activo, tanto clínica como radiológicamente. Así, el número de pacientes bajo tratamiento con TME fue mayor en el grupo de dosis estándar que, a su vez, presentó mayor actividad radiológica (tanto en lesiones T2 como en T1Gd+) (tabla 5). Esto podría haber sobrestimado los datos de eficacia en el grupo de megadosis menor. De igual manera, los TME, que se caracterizan por disminuir la aparición de brotes así como su gravedad, podrían haber potenciado la respuesta terapéutica en el grupo de dosis estándar, actuando como un factor de confusión. Sin embargo, la mejoría del EDSS al día 30 (objetivo primario) fue similar entre los pacientes que tomaban o no TME (tabla 8).

Por otro lado, la ausencia de interacción entre el efecto sobre la variable principal (cambio en el EDSS al día 30) y el número de lesiones basales T1Gd+ y T2 hace poco probable que la mayor actividad radiológica en el grupo de dosis estándar haya modificado el efecto del tratamiento.

Otro factor potencial de confusión es la discapacidad presente con anterioridad al brote y durante el brote. Existen datos en la bibliografía que muestran que la discapacidad previa es un factor que predice la respuesta a la MP y la mejoría clínica (108). Además, el EDSS 3 es considerado un punto de no retorno, en el cual los tratamientos modifican poco o nada la evolución natural de la enfermedad (16). Un sub-análisis de nuestro ensayo clínico mostró que la discapacidad previa al brote o durante el brote influía en la respuesta clínica a la MPO. Los pacientes que presentaban un EDSS >3 (tanto antes del brote como durante el brote) tenían una respuesta significativamente mejor a la megadosis estándar que a la megadosis menor en cuanto a la mejora del EDSS a los 30 días, no pudiéndose confirmar la no inferioridad. Esta diferencia no se observó en pacientes con EDSS ≤ 3 (Tablas 6 y 7). Aunque estos datos surgen de un sub-análisis retrospectivo con un número de pacientes bajo (principalmente en la discapacidad previo al brote), podría plantearse que en pacientes con EDSS más elevados, la MP podría ser menos eficaz, no justificándose una megadosis menor.

6.2.2. Mejoría precoz (7 días)

La recuperación clínica precoz del brote es el principal efecto del tratamiento con MP (114–116). Por ello, a pesar de que no fue el objetivo primario del ensayo, la evolución del EDSS a los 7 días (mejoría clínica precoz) tiene relevancia clínica. Los resultados del presente ensayo no permiten asegurar que la megadosis menor no sea inferior a la megadosis estándar en la mejoría clínica precoz del brote.

Si analizamos otros parámetros de respuesta precoz (diferentes al EDSS), observamos que, a nivel radiológico, el comportamiento de los dos grupos fue similar. En relación a la calidad de vida tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la revisión bibliográfica, solo hemos encontrado dos estudios que utilizaron la mejoría clínica precoz como objetivo primario para valorar diferencias entre distintos tipos de dosis (175,176). Estos estudios no encontraron diferencias entre las distintas dosis de MP; sin embargo, ambos utilizaron la MPiv (no oral) e incluyeron un número reducido de pacientes.

Estos hallazgos hacen que tengamos que ser más conservadores a la hora de extraer conclusiones y subrayan la importancia de realizar un ensayo clínico que compare distintos tipos de dosis donde el objetivo primario sea la recuperación clínica precoz.

6.2.3. Evolución clínica del brote

El tratamiento con MP acelera la velocidad de recuperación del brote; esta recuperación es máxima en los tres primeros meses, evidente hasta los 6 meses y puede observarse hasta los 12 meses (101).

En este estudio, la mejoría clínica más evidente se produjo a los 7 y los 30 días, siendo escasa entre los 30 y 90 días (tabla 9). Aunque no disponemos de datos más allá de los 90 días y la recuperación puede existir hasta los 12 meses, nuestro ensayo clínico muestra que la recuperación principal y más importante es a los 30 días. Por ello, es importante valorar a los pacientes tras 1 mes de tratamiento para predecir futuras secuelas.

Un aspecto que llama la atención es que, a pesar de que el tratamiento corticoideo es el tratamiento estándar en el brote, es un tratamiento moderadamente eficaz. En este ensayo, menos de un 50% de pacientes presentó un EDSS al final del ensayo (3 meses) igual al EDSS antes del brote (tabla 11). Además, un 13% de los pacientes a los 3 meses habían empeorado 1 punto o más respecto a su EDSS basal (tabla 10). Estos datos ocurrieron en los dos regímenes de dosis por lo que nuestros hallazgos muestran que el brote produce discapacidad a corto plazo, independientemente de la dosis. Por el diseño de este ensayo, no podemos concluir sobre el efecto del brote y de las dosis de MPo en la discapacidad a largo plazo.

6.2.4. Evolución radiológica del brote

Es interesante subrayar la presencia de un “rebote radiológico” en los dos regímenes de dosis. Así, observamos que a los 7 días existió una reducción del número de T1Gd+ y una ausencia de nuevas lesiones T2 y T1Gd+. Sin embargo, a los 30 días, alrededor de un 40% de los pacientes presentan nuevas T1Gd+ y lesiones T2 (tablas 12 y 13). Este comportamiento fue similar en los brotes medulares (tabla 14).

Este “rebote radiológico” no se acompañó de un empeoramiento clínico ni de los parámetros de calidad de vida, si bien el diseño del estudio no permite excluir que pudiera tener consecuencias sobre la discapacidad o la frecuencia de brotes a largo plazo. Un ensayo clínico publicado que comparó diferentes dosis de MP, no mostró diferencias en la recurrencia de brotes entre las diferentes dosis tras un seguimiento de dos años (163).

Este “rebote radiológico” apoya la idea de la transitoriedad del efecto de los corticoides en el brote (83,84). Esta transitoriedad aparece en ambas dosis por lo que no es probable su asociación a la dosis utilizada. Si se demuestra que este aumento de actividad radiológica se asocia a una mayor discapacidad a largo plazo, se podría justificar el tratamiento de esta actividad radiológica con un nuevo ciclo de MP.

6.2.5. Seguridad

La susceptibilidad de efectos adversos varía de paciente a paciente y depende, entre otros, de factores individuales (como la comorbilidad) y del tratamiento (dosis, duración, tipo y vía de administración) (179). En el ensayo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos y la mayoría de los efectos secundarios fueron leves/moderados y esperables (solo hubo un efecto secundario grave en la dosis estándar).

No obstante, el ensayo solo duró 3 meses y no se analizaron los efectos a largo plazo. Es posible que, en pacientes muy activos y que requieran un mayor número de ciclos de MP, la corticoterapia pueda tener efectos secundarios a largo plazo por la dosis acumulada (mayores con el uso de dosis más altas): disminución de la densidad mineral ósea, hiperglicemia, hipertensión, cambios corporales, cataratas... Por su relevancia, destacan el riesgo de inmunosupresión producido por los corticoides a dosis altas que unido al uso frecuente de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias. Además, cada vez es más frecuente la vacunación en los pacientes con EM y el uso de corticoides en megadosis contraindica el uso de vacunas vivas atenuadas y disminuye la seroconversión (y eficacia) de todos los tipos de vacunas (209).

6.2.6. Coste

El tratamiento con MP es un tratamiento barato respecto a los costes directos e indirectos de la enfermedad. Sin embargo, ciclos repetidos de corticoides aumentan la morbilidad de los pacientes. Esto empeoraría la discapacidad de los pacientes y aumentaría el gasto sanitario (167,168).

6.3. LIMITACIONES DEL ENSAYO CLÍNICO

El ensayo clínico fue un ensayo de no inferioridad, siendo el valor de delta o de no inferioridad un tema polémico en estos ensayos y no exento de críticas. El valor elegido está en relación a la magnitud del efecto clínico y está en consonancia con la bibliografía existente. Se considera como aceptable un límite de no inferioridad entre fármacos de 1 punto en la escala EDSS. No podemos asegurar que con un límite de inferioridad más exigente (0.5 puntos) hubiésemos obtenido un resultado diferente y favorable a la dosis estándar.

Respecto al límite de no inferioridad de 1 punto, hay que tener en cuenta que la escala EDSS no es lineal. El valor de 1 punto es diferente según estemos en puntuaciones bajas (<5.5 puntos) o puntuaciones altas (>5.5 puntos) de la escala; la variabilidad es menor en puntuaciones >5.5 y la variación clínica de 0.5 puntos en la parte alta de la escala tiene una magnitud clínicamente más relevante que en la parte baja. Sin embargo, en nuestro ensayo clínico solo 2 pacientes (1 en cada grupo de tratamiento) empeoraron hasta EDSS >5.5 puntos.

El ensayo clínico ha valorado como variable clínica (y objetivo primario) el cambio en la escala EDSS global. No hemos valorado el cambio por sistemas funcionales. Además, la escala EDSS está muy centrada en problemas motores y de la marcha. Otras escalas no utilizadas como el MSFC, PASAT, SDMT, BMTR y la agudeza visual de bajo contraste podrían incluirse en futuros ensayos clínicos en el ámbito del brote. Éstas podrían ser de utilidad en la valoración de cada sistema funcional dependiendo de la topografía del brote (por ejemplo, la agudeza visual de bajo contraste en pacientes con neuritis óptica).

Las variables radiológicas se han basado en la utilización de la RM cerebral. Sin embargo, un número no desdeñable de brotes incluidos fueron por afectación medular (5 en el grupo de dosis estándar y 8 en el grupo de dosis menor). La utilización de la RM medular en ensayos clínicos de estudio del brote podría mejorar la detección de actividad radiológica.

Por último, el ensayo clínico se ha realizado como un ensayo piloto con un número bajo de pacientes. El ensayo es útil para explorar una nueva hipótesis; sin embargo, es obligado un ensayo clínico con mayor número de pacientes para la confirmación de los datos. Este ensayo podría incluir algunas de las observaciones planteadas en la discusión de esta tesis. Es importante convencer a los clínicos de la importancia en la investigación del tratamiento del brote de EM y el interés de la realización de ensayos clínicos multicéntricos y con mayor número de pacientes con el objetivo de la estandarización del tratamiento del brote de EM que hasta este momento aún no está aclarado.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Este ensayo clínico muestra evidencia de que en el tratamiento del brote de esclerosis múltiple:

1. Una megadosis menor de metilprednisolona oral no es inferior a la megadosis oral estándar en la recuperación clínica a los 30 días de inicio del tratamiento.
2. Una megadosis menor de metilprednisolona oral no es inferior a la megadosis oral estándar en la recuperación clínica a los 90 días de inicio del tratamiento.
3. Una megadosis menor de metilprednisolona oral no es inferior a la megadosis oral estándar en la mejoría radiológica a los 7 y 30 días de inicio del tratamiento.
4. No se puede asegurar que una megadosis menor de metilprednisolona oral no sea inferior a la megadosis oral estándar en la recuperación clínica a los 7 días de inicio del tratamiento.
5. No se puede asegurar que una megadosis menor de metilprednisolona oral no sea inferior a la megadosis oral estándar en la recuperación clínica a los 30 días de inicio del tratamiento en pacientes con una discapacidad previa o durante el brote mayor de 3 puntos en la escala EDSS.
6. Una megadosis menor de metilprednisolona oral no es inferior a la megadosis oral estándar en parámetros de seguridad, tolerabilidad y calidad de vida.

LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

El tratamiento farmacológico estándar del brote de esclerosis múltiple (EM) es la utilización de 1 ciclo de megadosis de metilprednisolona oral (MPo) o intravenosa (MPiv) durante 3-5 días. Sin embargo, tres son los problemas que encontramos en relación al tratamiento del brote de EM con corticoides. Por un lado, la eficacia moderada de este tratamiento: no todos los pacientes responden, algunos empeoran y, la percepción subjetiva del paciente es, en ocasiones, negativa. Por otro lado, la importancia de la seguridad y los efectos secundarios de la corticoterapia. Finalmente, la existencia de una gran variabilidad en el manejo del brote de EM.

A pesar de ello, la investigación en el tratamiento del brote de EM es escasa y casi inexistente, se ha centrado casi exclusivamente en la utilización de corticoides y se ha llevado a cabo con un reducido número de pacientes y con ensayos clínicos con evidentes problemas metodológicos.

Desde mi punto de vista, el futuro del tratamiento del brote debe desarrollarse mediante dos caminos. 1) La realización de ensayos clínicos con un mayor número de pacientes que permitan extraer conclusiones robustas. 2) El registro del tratamiento del brote en grandes bases de datos internacionales sobre el fenómeno del brote. Este segundo camino nos facilitará llevar a cabo estudios prospectivos de práctica clínica real del efecto de los tratamientos en el brote de EM.

Dos líneas de investigación se contemplan como interesantes: la optimización del tratamiento con corticoterapia y la búsqueda de moléculas diferentes a los corticoides.

En relación a la primera línea de investigación, a pesar de los inconvenientes de los corticoides, la MP sigue siendo el tratamiento que dispone de un mayor nivel de evidencia. Estudios colaborativos entre diferentes centros, como el realizado en esta tesis, serán útiles para encontrar la pauta ideal de tratamiento. Ya se están llevando a cabo diferentes investigaciones para mejorar el perfil farmacológico de los corticoides con nuevas formulaciones, moléculas de liberación retardada, corticoides liposomales, agonistas parciales de los receptores de corticoide y, moléculas que administradas concomitantemente con la MP disminuyan o eviten los efectos indeseables de los corticoides.

La segunda línea de investigación, la de la búsqueda de tratamientos diferentes a los corticoides, está menos desarrollada. Está asociada fundamentalmente al tratamiento con plasmaféresis. Este tratamiento no está exento de riesgos y no en todos los casos produce una buena recuperación. El estudio de la fisiopatología del brote de EM nos puede ofrecer dianas terapéuticas diferentes para la utilización de fármacos mucho más selectivos. Esta selectividad nos permitirá mejorar la eficacia de los fármacos disminuyendo los efectos indeseables de la corticoterapia.

Por último, es importante fomentar la investigación colaborativa para realizar un consenso internacional y homogéneo sobre el tratamiento del brote de EM. El objetivo principal será la disminución de la variabilidad entre profesionales. Esto evitaría la perplejidad de nuestros pacientes al observar la diversidad de criterio entre neurólogos, una heterogeneidad poco comprensible en un proceso tan paradigmático como el brote de EM.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
2. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*. 2000;6 Suppl 2:S134-40.
3. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13(1):128.
4. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) AH, Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353–60.
5. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25–36.
6. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Edición. Editor. Barcelona. MASSON;2003. MASSON. Barcelona; 2003.
7. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406–19.
8. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. In: *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:15–58.
9. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol*. 2017;133(1):13-24.
10. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907–11.
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
12. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281–8.
13. Moore F, Okuda DT. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;73(20):1714–1714.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability

- status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
15. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122(Pt 5):871–82.
 16. 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(Pt 7):1900–13.
 17. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552–68.
 18. 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(3):227–31.
 19. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(Pt 11):2059–69.
 20. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):702–6.
 21. 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 J;50(1):121–7.
 22. 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(6):840–6.
 23. 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(2):292–302.
 24. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
 25. 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. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología]. *Rev Neurol*. 2013;57(8):359–73.

26. 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(2):219–28.
27. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494–502.
28. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):655–61.
29. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, 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*. 2017;32(2):113–9.
30. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM*. 2017;376(3):221-234.
31. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20.
32. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1263–73.
33. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254–60.
34. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):152–8.
35. Giovannoni G. Multiple sclerosis should be treated using a step-down strategy rather than a step-up strategy-YES. *Mult Scler*. 2016;22(11):1397–400.
36. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA, Atkins H, Banwell B, et al. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140(11):2776–96.
37. Bakhuraysah MM, Siatskas C, Petratos S. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: is it a clinical reality? *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):12.

38. Uccelli A, Laroni A, Freedman MS. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):649–56.
39. Gross CC, Jonuleit H, Wiendl H. Fulfilling the dream: tolerogenic dendritic cells to treat multiple sclerosis. *Eur J Immunol.* 2012;42(3):569–72.
40. Charcot M. *Lectures on Diseases of the Nervous System.* 1st ed. The new sydenham society, editor. London: 1881; 1881. 214 p.
41. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007;256:S5–13.
42. Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013;10(1):97–105.
43. D’hooghe MB, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(7):773–85.
44. Duddy M, Lee M, Pearson O, Nikfekar E, Chaudhuri A, Percival F, et al. The UK patient experience of relapse in Multiple Sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(4):450–6.
45. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2010;16(12):1414–21.
46. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugaresi A, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol.* 2014;76(6):880–90.
47. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.* 2013;136(Pt 12):3609–17.
48. Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C, Sylvia Lawry Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology.*;65(11):1769–73.
49. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2014;20(11):1511–22.
50. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain.* 1993;116 (Pt 3):681–93.
51. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of Pathogens in Multiple Sclerosis. *Int Rev Immunol.* 2014 J;33(4):266–83.
52. Gregory AP, Dendrou CA, Atfield KE, Haghikia A, Xifara DK, Butter F, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature.* 2012;488(7412):508–11.
53. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after

- assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* 2012;72(5):682–94.
54. Sorenson M, Janusek L, Mathews H. Psychological stress and cytokine production in multiple sclerosis: correlation with disease symptomatology. *Biol Res Nurs* . 2013;15(2):226–33.
 55. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis Following Cessation of Natalizumab Therapy. *Arch Neurol.* 2011;68(2):186–91.
 56. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035–50.
 57. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdès V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319–26.
 58. Lehmann P V., Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature.* 1992;358(6382):155–7.
 59. Vanderlugt C, Miller S. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(2):85–95.
 60. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32(1):257–81.
 61. Brocke S, Gaur A, Piercy C, Gautam A, Gijbels K, Fathman CG, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature.* 1993;365(6447):642–4.
 62. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285–91.
 63. Verbeek MM, Westphal JR, Ruiters DJ, de Waal RM. T lymphocyte adhesion to human brain pericytes is mediated via very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1 interactions. *J Immunol.* 1995;154(11):5876–84.
 64. Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, et al. CCR2(+)CCR5(+) T cells produce matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Immunol.* 2012;189(10):5057–65.
 65. Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Identification of an IL-27/osteopontin axis in dendritic cells and its modulation by IFN-gamma limits IL-17-mediated autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11495–500.
 66. Hur EM, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. Osteopontin-induced relapse and progression of autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(1):74–83.
 67. Flanagan K, Fitzgerald K, Baker J, Regnstrom K, Gardai S, Bard F, et al. Laminin-411

- is a vascular ligand for MCAM and facilitates TH17 cell entry into the CNS. Meuth SG, editor. *PLoS One*. 2012 J;7(7):e40443.
68. McCandless EE, Piccio L, Woerner BM, Schmidt RE, Rubin JB, Cross AH, et al. Pathological Expression of CXCL12 at the Blood-Brain Barrier Correlates with Severity of Multiple Sclerosis. *Am J Pathol*. 2008;172(3):799–808.
 69. Lowther DE, Hafler DA. Regulatory T cells in the central nervous system. *Immunol Rev*. 2012;248(1):156–69.
 70. Schneider A, Long SA, Cersaletti K, Ni CT, Samuels P, Kita M, et al. In active relapsing-remitting multiple sclerosis, effector T cell resistance to adaptive T(regs) involves IL-6-mediated signaling. *Sci Transl Med*. 2013 J;5(170):170ra15.
 71. Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, Angelucci F, Patanella AK, Sancricca C, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2005;62(2):176–82.
 72. Joshi S, Pantalena L-C, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*. 2011;31(17):3653–69.
 73. Takeuchi H, Wang J, Kawanokuchi J, Mitsuma N, Mizuno T, Suzumura A. Interferon-gamma induces microglial-activation-induced cell death: a hypothetical mechanism of relapse and remission in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2006;22(1):33–9.
 74. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):440–7.
 75. Kurnellas MP, Adams CM, Sobel RA, Steinman L, Rothbard JB. Amyloid fibrils composed of hexameric peptides attenuate neuroinflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5(179):179ra42.
 76. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1390):1649–73.
 77. Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9485):579–82.
 78. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(13):1745–52.
 79. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139–51.
 80. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult*

- Scler J. 2017;23(2):266–76.
81. Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci*. 2018;14(3–4):38–40.
 82. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003;60(4):640–6.
 83. Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 1994;36(5):382–7.
 84. Thompson AJ, Miller D, Youl B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology*. 1992;42(1):60–3.
 85. Treabă CA, Bălașa R, Podeanu DM, Simu IP, Buruian MM. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity? *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(2):178–84.
 86. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M, et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2013;34(12):2085–93.
 87. Consenso DDE. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. 2010;25(4).
 88. Rovira À, Miller D, Yousry TA, Maria P, Stefano N De, Tintoré M, et al. EVIDENCE-BASED GUIDELINES MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis — establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;1(10):597–606.
 89. Rovira A. Resonancia magnética en el diagnóstico. *Neurología*. 2014;43(10):465–76.
 90. Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HF. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. *Ann Neurol*. 1991;29(5):548–55.
 91. Davis FA. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: novel implications of lesion size. *Mult Scler J*. 2014;20(4):515–6.
 92. Ortiz P, Bareno J, Cabrera L, Rueda K, Rovira A. [Magnetic resonance imaging with gadolinium in the acute phase of relapses in multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2017;64(6):241–6.
 93. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light

- chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):1655–61.
94. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857–70.
 95. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):302–8.
 96. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 2015;35:h1765–h1765.
 97. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745–58.
 98. Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. The Prevalence of Medically Unexplained Symptoms in Primary Care. *Psychosomatics*. 2011;52(3):263–71.
 99. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(11):1528–32.
 100. Scott TF. Understanding the impact of relapses in the overall course of MS; refinement of the 2 stage natural history model. *J Neuroimmunol*. 2017;305:162–6.
 101. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler*. 2012;18(8):1152–8.
 102. Iuliano G, Napoletano R, Esposito A. Multiple sclerosis: relapses and timing of remissions. *Eur Neurol*. 2008;59(1–2):44–8.
 103. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus Intravenous Steroids for Treatment of Relapses in Multiple Sclerosis. In: Burton JM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;p. CD006921.
 104. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler J*. 2014;20(6):717–25.
 105. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):974–81.
 106. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol* . 2017;17(1):151.
 107. Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, Tesser F, Calzoni S, Stecco A, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective

- study. *Mult Scler*. 2008;14(4):485–93.
108. Ramo-Tello C, Tintoré M, Rovira A, Ramió-Torrenta L, Brieva L, Saiz A, et al. Baseline clinical status as a predictor of methylprednisolone response in multiple sclerosis relapses. *Mult Scler*. 2016;22(1):117–21.
 109. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, DeLuca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early Relapses, Onset of Progression, and Late Outcome in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):214.
 110. 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(1):81-8.
 111. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686–91.
 112. Asano M, Raszewski R, Finlayson M. Rehabilitation interventions for the management of multiple sclerosis relapse: a short scoping review. *Int J MS Care*. 2014;16(2):99–104.
 113. Warner R, Thomas D, Martin R. Improving service delivery for relapse management in multiple sclerosis. *Br J Nurs*. 2005;14(14):746–53.
 114. Citterio A, La Mantia L, Ciucci G, Candelise L, Brusaferrri F, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001331.
 115. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*. 2000;247(6):435–42.
 116. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD001430.
 117. Morrow SA, Metz LM, Kremenchutzky M. High dose oral steroids commonly used to treat relapses in Canadian MS clinics. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(2):213–5.
 118. Nickerson M, Marrie RA. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. *BMC Neurol*. 2013;13(1):119.
 119. 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):1–5.
 120. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocr Rev*. 1998;19(3):269–301.
 121. Oakley RH, Cidlowski JA. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *J*

- Biol Chem. 2011;286(5):3177–84.
122. Evanson NK, Herman JP, Sakai RR, Krause EG. Nongenomic Actions of Adrenal Steroids in the Central Nervous System. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(8):846–61.
 123. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1998;94(6):557–72.
 124. Massa EM, Morero RD, Bloj B, Farías RN. Hormone action and membrane fluidity: effect of insulin and cortisol on the Hill coefficients of rat erythrocyte membrane-bound acetylcholinesterase and (Na⁺ + K⁺)-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;66(1):115–22.
 125. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(10):525–33.
 126. Izquierdo A, Wellman CL, Holmes A. Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice. *J Neurosci.* 2006;26(21):5733–8.
 127. Diem R, Hobom M, Maier K, Weissert R, Storch MK, Meyer R, et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci.* 2003;23(18):6993–7000.
 128. Clarner T, Parabucki A, Beyer C, Kipp M. Corticosteroids impair remyelination in the corpus callosum of cuprizone-treated mice. *J Neuroendocrinol.* 2011;23(7):601–11.
 129. Smyth GP, Stapleton PP, Freeman TA, Concannon EM, Mestre JR, Duff M, et al. Glucocorticoid pretreatment induces cytokine overexpression and nuclear factor-kappaB activation in macrophages. *J Surg Res.* 2004;116(2):253–61.
 130. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(4):425–32.
 131. Ozenci V, Pashenkov M, Kouwenhoven M, Rinaldi L, Söderström M, Link H. IL-12/IL-12R system in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2001;114(1–2):242–52.
 132. Leussink VI, Jung S, Merschorf U, Toyka K V, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol.* 2001;58(1):91–7.
 133. Gayo A, Mozo L, Suárez A, Tuñon A, Lahoz C, Gutiérrez C. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol.* 1998;85(2):122–30.
 134. Michałowska-Wender G, Losy J, Szczuciński A, Biernacka-Łukanty J, Wender M. Effect of methylprednisolone treatment on expression of sPECAM-1 and CXCL10 chemokine in serum of MS patients. *Pharmacol Rep.* 2006;58(6):920–3.
 135. Wüst S, Tischner D, John M, Tuckermann JP, Menzfeld C, Hanisch U-K, et al.

- Therapeutic and adverse effects of a non-steroidal glucocorticoid receptor ligand in a mouse model of multiple sclerosis. Kanellopoulos J, editor. *PLoS One*. 2009;4(12):e8202.
136. Grau-López L, Teniente-Serra A, Tintoré M, Rovira A, Ramió-Torrenta L, Brieva L, et al. Similar biological effect of high-dose oral versus intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *Mult Scler*. 2015;21(5):646–50.
 137. Vanderheyde N, Verhasselt V, Goldman M, Willems F. Inhibition of human dendritic cell functions by methylprednisolone. *Transplantation*. 1999;67(10):1342–7.
 138. Siffrin V, Brandt AU, Radbruch H, Herz J, Boldakowa N, Leuenberger T, et al. Differential immune cell dynamics in the CNS cause CD4+ T cell compartmentalization. *Brain*. 2009;132(Pt5):1247–58.
 139. Schweingruber N, Fischer HJ, Fischer L, van den Brandt J, Karabinskaya A, Labi V, et al. Chemokine-mediated redirection of T cells constitutes a critical mechanism of glucocorticoid therapy in autoimmune CNS responses. *Acta Neuropathol*. 2014;127(5):713–29.
 140. Muls NG V, Dang HA, Sindic CJM, van Pesch V. Regulation of Treg-associated CD39 in multiple sclerosis and effects of corticotherapy during relapse. *Mult Scler*. 2015;21(12):1533–45.
 141. Olson JJ, Poor MM, Beck DW. Methylprednisolone reduces the bulk flow of water across an in vitro blood-brain barrier. *Brain Res*. 1988;439(1–2):259–65.
 142. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J, Steinman L. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis*. 1999;6(3):149–66.
 143. Elovaara I, Ukkonen M, Leppäkynnäs M, Lehtimäki T, Luomala M, Peltola J, et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to subtypes of disease and methylprednisolone therapy. *Arch Neurol*. 2000;57(4):546–51.
 144. Gelati M, Corsini E, Dufour A, Massa G, Giombini S, Solero CL, et al. High-dose methylprednisolone reduces cytokine-induced adhesion molecules on human brain endothelium. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(3):241–4.
 145. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(6):450–3.
 146. Frequin ST, Barkhof F, Lamers KJ, Hommes OR. The effects of high-dose methylprednisolone on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid measurements in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1992;40(2-3):265–72.

147. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*. 2009;73(22):1842–8.
148. Sellebjerg F, Jensen C V, Larsson HBW, Frederiksen JL. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging predicts response to methylprednisolone in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(1):102–7.
149. Di Gregorio M, Gaetani L, Eusebi P, Floridi P, Picchioni A, Rosi G, et al. Treatment of multiple sclerosis relapses with high-dose methylprednisolone reduces the evolution of contrast-enhancing lesions into persistent black holes. *J Neurol*. 2018;265(3):522–9.
150. Rao AB, Richert N, Howard T, Lewis BK, Bash CN, McFarland HF, et al. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNbeta-1b. *Neurology*. 2002;59(5):688–94.
151. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001;57(7):1239–47.
152. Pasol J, Feuer W, Yang C, Shaw G, Kardon R, Guy J. Phosphorylated neurofilament heavy chain correlations to visual function, optical coherence tomography, and treatment. *Mult Scler Int*. 2010;2010:542691.
153. H. P. Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Thieme. 1942;516:516–7.
154. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (A.C.T.H.). *Lancet (London, England)*. 1961;2(7212):1120–2.
155. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo—final report. *Neurology*. 1970;20(5):1–59.
156. Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. “Bolus” methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1983;4(2):169–72.
157. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(2):157–9.
158. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, et al. Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results. *Eur Neurol*. 1989;29(1):10–4.
159. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology*. 1989;39(7):969–71.

160. La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol.* 1994;34(4):199–203.
161. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(9):581–8.
162. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(24):1764–9.
163. Sharrack B, Hughes RA, Morris RW, Soudain S, Wade-Jones O, Barnes D, et al. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2000;173(1):73–7.
164. Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, Chan SC, Metz LM. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;63(6):1079–80.
165. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006921.
166. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188644.
167. Ke X, Navaratnam P, Sasane R, Eisenberg Lawrence DF, Friedman HS, Tulsi BB, et al. Determinants of high cost in multiple sclerosis patients: a claims and chart review study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(9):1589–97.
168. Casado V, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. [The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain)]. *Neurologia.* 2006;21(7):341–7.
169. Caster O, Edwards IR. Quantitative benefit-risk assessment of methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *BMC Neurol.* 2015;15(1):206.
170. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. [Treatment of systemic lupus erythematosus: myths, certainties and doubts]. *Med Clin (Barc).* 2013;141(12):533–42.
171. Morrow S, Fraser J, Day C, Bowman D, H R, Kremenchutzky M, et al. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):690–6.
172. Naumovska M, Sheikh R, Bengtsson B, Malmsjö M, Hammar B. Visual outcome is

- similar in optic neuritis patients treated with oral and i.v. high-dose methylprednisolone: a retrospective study on 56 patients. *BMC Neurol.* 2018;18(1):160.
173. Bindoff L, Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparative dose study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(8):1108–9.
 174. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 1997;349(9056):902–6.
 175. Olivery RL, Valentino P, Russo C, Sabilia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology.* 1998;50(6):1833–6.
 176. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee J-C, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler J.* 2000;6(4):267–73.
 177. Smets I, Van Deun L, Bohyn C, van Pesch V, Vanopdenbosch L, Dive D, et al. Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(3):623–33.
 178. Glass-Marmor L, Paperna T, Ben-Yosef Y, Miller A. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8):886–8.
 179. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(2):285–7.
 180. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1361–7.
 181. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;309(1–2):75–8.
 182. Caster O, Conforti A, Viola E, Edwards IR. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity: experiences from global adverse drug reaction surveillance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):501–3.
 183. Ziemssen T, Bauer A, Bär M. Potential side effect of high-dose corticosteroid relapse treatment: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *Mult Scler.* 2009;15(2):275–7.
 184. Lienert C, Schawalder G, Findling O, Kamm CP, Humpert S, Mugglin A, et al.

- Tolerance of intravenous methylprednisolone for relapse treatment in demyelinating CNS disease. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13783.
185. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294–300.
 186. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology*. 2004;63(11):2028–33.
 187. Tremlett H. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2005;64(1):174-5-5.
 188. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA. Idiopathic transverse myelitis: Corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2007;68(19):1614–7.
 189. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1225–30.
 190. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;218(1–2):3–7.
 191. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege L-M, Malin J-P, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(3):164–8.
 192. Pascual AM, Boscá I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):284–8.
 193. Filipović Grčić P, Matijaca M, Lušić I, Čapkun V. Responsiveness of walking-based outcome measures after multiple sclerosis relapses following steroid pulses. *Med Sci Monit*. 2011;17(12):CR704-10.
 194. Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *J Neurol Sci*. 2007;256:S29–33.
 195. Halper J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: the impact of relapses. *J Neurol Sci*. 2007;256 Suppl 1:S34-8.

196. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient*. 2012;5(1):57–69.
197. Healy BC, Degano IR, Schreck A, Rintell D, Weiner H, Chitnis T, et al. The impact of a recent relapse on patient-reported outcomes in subjects with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2012;21(10):1677–84.
198. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005;12(12):939–46.
199. Multiple sclerosis in adults: management | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Nov 25]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG186/chapter/1-Recommendations#relapse-and-exacerbation>
200. Escartín A, Armangué T, Montalbán X, Rovira A, Robles R, Ramo-Tello C, et al. Protocol de diagnòstic i tractament de l'esclerosi múltiple. 1^a. Escartín A, Carmona O, editors. Barcelona; 2015. 31-34 p.
201. Álvarez-Cermeño J, Arroyo González R, Casanova Estruch B, Comabella López M, García Merino J, Hernández Pérez M, et al. Guía oficial de práctica clínica en esclerosi múltiple. 1^a. Moral-Torres E, Bilbao-Mendibe M, Oreja Guevara C, Fernández Fernández O, X M-G, Rodríguez-Antigüedad A, editors. Madrid; 2014. 75-76 p.
202. Ysraelit MC, Gaitán MI, Lopez AS, Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(24):1948–54.
203. van Winsen LML, Kragt JJ, Hoogervorst ELJ, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler*. 2010;16(5):604–10.
204. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
205. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrlàs C, Ríó J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2004;10(4):413–6.
206. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 25]. Available from: <http://www.meddrmsso.com>
207. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Berra S, et al. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia*. 2006;21(4):181–7.
208. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS [Internet].

- 1998 [cited 2018 Nov 25]. Available from: <http://www.emea.eu.int>
209. Huerta González I, Álvarez García F, Fernández Noval F, Martín Rodríguez M, Martín Ortega M, Mateos Mazón M, et al. Calendario de vacunaciones del adulto y Vacunación en situaciones especiales. Guía de indicaciones y pautas. Servicio d. Dirección General de Salud Pública, editor. Oviedo; 2014. 101-107 p.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. Anexo I: Hospitales participantes y responsables

- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona	Dra. Cristina Ramo
- Hospital Clinic i Provincial, Barcelona	Dra. Yolanda Blanco
- Hospital de Mataró, Mataró	Dr. Antonio Cano
- Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona	Dr. Lluís Ramió
- Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida	Dr. Luis Brieva
- Hospital del Mar, Barcelona	Dra. Elvira Munteis
- Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí	Dra. Ester del Moral
- Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona	Dr. Jordi Batlle

10.2. Anexo II. Financiación

El ensayo clínico ligado a esta tesis fue financiado gracias a la consecución de una beca estatal competitiva para la investigación independiente del Instituto Carlos III (EC 11/132).

Durante la realización de la tesis doctoral el doctorando obtuvo la beca “Ajuts per la retenció de talents” concedida por el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol durante los años 2014-2016.

10.3. Anexo III: Escala EDSS

Criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 0. Normal.
- 1. Signos anormales sin incapacidad.
- 2. Incapacidad 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 incapacidad.
- 2. Ligera ataxia o romberg + o tándem no posible
- 3. Moderada ataxia de los miembros o del tronco o ataxia intensa de tronco o la marcha.
- 4. Ataxia intensa de todas las extremidades y de tronco o marcha
- 5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia
- X. Debilidad (fuerzo grado 3 o peor en extremidades) o déficits sensitivos que interfieran en la función cerebelosa.

Tronco del encéfalo

- 0. Normal.
- 1. Solamente signos.
- 2. Nistagmus o alteración de la motilidad extraocular moderada y/o otra leve discapacidad.
- 3. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad intensa.
- 5. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 0. Normal.
- 1. Alteración leve de la vibratoria, térmica o grafestesia en una o dos extremidades.

- 2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución moderada de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria, o alteración térmica o grafestesia en 3 o 4 miembros.
- 3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o posicional, intensa alteración de la vibratoria en 1 o dos extremidades o leve alteración de la sensibilidad táctil o dolorosa o moderada en la propioceptiva de más de 3 ó 4 extremidades.
- 4. Intensa alteración en tacto o dolo en 1 ó 2 extremidades, o moderada alteración en tacto o dolor o intensa alteración de la propiocepción en 3 ó 4 miembros.
- 5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o moderada disminución del tacto o dolor o intensa de la propiocepción en más de dos miembros.
- 6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino

- Vejiga
 - 0: normal
 - 1: leve retención o urgencia urinaria o estreñimiento
 - 2: moderada retención o urgencia urinaria o estreñimiento
 - 3: incontinencia de orina o cateterización intermitente o necesidad de enema o maniobras manuales para evacuar el intestino
 - 4: Necesidad constante de cateterización
 - 5: Pérdida de la función de la vejiga o intestinal
 - 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. El ojo peor entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 5. 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.

Funciones mentales

- 0. Normal.

- 1. Solo signos, leve fatiga.
- 2. Ligera alteración cognitiva moderada o grave fatiga.
- 3. Moderada alteración cognitiva.
- 4. Marcada alteración cognitiva.
- 5. Demencia

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS 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; Los equivalentes FS 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 por espacio de unos 100 metros El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 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 abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

- 7.0=básicamente confinado a silla de ruedas. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+.
- 7.5= Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir 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 silla, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día. 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, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

10.4. Anexo IV: RM cerebral

Identificación del paciente

Constará el número de aleatorización, fecha de nacimiento, peso y tiempo en que se realiza al RM cerebral (basal, día 7, día 30).

Técnica del estudio

Localizadores

1. Localizador coronal: 3 cortes
2. Localizado sagital: 1 secuencia en el plano sagital medio
3. Localizador transversal: a partir del localizador anterior se obtendrá una secuencia de corte único tangencial a la línea bicomisural.

Los localizadores son la referencia para el correcto reposicionamiento en los controles posteriores (localizador transversal). Son en secuencias T1. La técnica puede adaptarse en cada centro. Una orientativa será:

- TR: 200-500; TE: 10-20; FOV: 250; 3 mm de grosor de corte; Número de cortes: 1-3; Matriz: 128 x 256; 1 adquisición
4. Secuencia transversal potenciada en densidad protónica y T2. Cubrirá todo el parénquima.
 - 44 cortes; 3 mm grosor; Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural; FOV: 250 mm; Matriz: 256x256; Codificación de fases: izquierda>derecha; Número de excitaciones: 2; Banda de saturación inferior; TR= 2200-2800; TE= 15-50 / 80-90; Eco tren: 4-6.
 5. Secuencia transversal potenciada en T1
44 cortes; 3 mm grosor; Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural; FOV: 250 mm; Matriz: 256x256; Codificación de fases: izquierda>derecha; Número de excitaciones: 2; Banda de saturación inferior; TR= 600-650; TE 10-20.

6. Secuencia transversal FLAIR:

- 44 cortes; 3 mm grosor; Orientación transversal siguiendo la línea bicomisural; FOV: 250

mm; Matriz: 256x256; Codificación de fases: izquierda>derecha; Número de excitaciones: 1; TR= 8500-9200; TE= 80-90; TI = 2200-2500; Eco tren: 9-16.

7. Secuencia transversal potenciada en T1 tras administración de contraste

Igual que la secuencia T1 sin contraste.

El contraste se disparará tras 5-20 minutos. Se utilizará preferiblemente un contraste de alta relajatividad (Gadobenato de dimeglumina) Multihance® (Rovi). Si no es posible, se realizará con otro tipo de contraste pero el mismo en los 3 estudios.

Consistencia del estudio

Todas las exploraciones con RM cerebral tendrán las mismas secuencias y el mismo reposicionamiento.

Archivo digital de las imágenes

Todas las imágenes de RM cerebral se almacenarán con doble copia en soporte digital. 1 se mandará al centro de referencia y otra deberá guardarse como copia de seguridad y para futuros reposicionamientos.

Las imágenes se mandarán al centro de referencia en soporte CD y con un formato que permite ser leído por dicho centro.

Cuaderno de recogida de datos

Se debe de recoger:

- Si la RM cerebral se ha realizado conforme al protocolo y la fecha
- Peso del paciente
- Dosis de contraste administrada, tiempo entre la administración de contraste y el inicio de la secuencia
- Características del equipo de RM cerebral (marca, modelo e intensidad de campo)
- Formato de archivo digital
- Nombres de los responsables de los estudios (radiólogo y técnico).

Cada RM cerebral tendrá un formulario diferente (habrá 3 en total para el mismo sujeto).

10.5. Anexo V: Hoja de notificación de efecto adverso grave

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	Ø. N° DE NOTIFICACIÓN DEL LABORATORIO
	Ø a. N° DE NOTIFICACIÓN DEL SEFV
	¿CONOCE SI ESTA REACCIÓN ADVERSA HA SIDO COMUNICADA POR OTRA VÍA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÍ (indicar) : <input type="checkbox"/> TARJETA AMARILLA <input type="checkbox"/> PUBLICACIÓN

I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1. INICIALES DEL PACIENTE	1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
		DÍA	MES	AÑO					DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(ES) ADVERSA(S) (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLÍNICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN			

II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO DEL LABORATORIO

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VIA	17. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN	18. FECHAS DE INICIO	18. FECHAS DE FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIO LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIO LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VIA	22c. FECHAS DE INICIO	22c. FECHAS DE FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

10.6. Anexo VI: Escala MSQoL-54

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 parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla 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	Sólo alguna 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
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
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
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	Sólo alguna 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
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
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
₁ ₂ ₃ ₄ 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
₁ ₂ ₃ ₄ ₅ 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
₁ ₂ ₃ ₄ 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	Nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
24. estuvo muy nervioso?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
26. se sintió calmado y tranquilo?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
27. tuvo mucha energía?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
28. se sintió desanimado y deprimido?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
29. se sintió agotado?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
30. se sintió feliz?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
31. se sintió cansado?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <input type="checkbox"/> 5
32. se sintió descansado al despertarse por la mañana?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Algunas veces <input type="checkbox"/> 3	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 4	Nunca <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 1 Casi siempre 2 Algunas veces 3 Sólo alguna vez 4 Nunca 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
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
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
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
37. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

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

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	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

FUNCIÓN COGNITIVA

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

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	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

FUNCION 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?

HOMBRE	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
	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

MUJER	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
	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	Bestante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

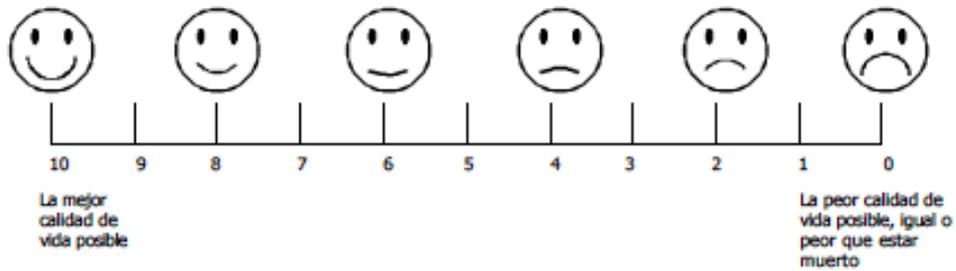
52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bestante	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 |

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

La Dra. Cristina Ramo Tello y el Dr. Antoni Dávalos Errando como directores de tesis, CERTIFICAN:

Que José Vicente Hervás García ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada: “Tratamiento del brote de esclerosis múltiple. Búsqueda de la óptima dosis oral de metilprednisolona”, la cual se ha desarrollado en el Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona a 16 de Abril de 2019.

Dra. Cristina Ramo Tello

Dr. Antoni Dávalos Errando