

Evolución y efectos adversos en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante tratados con interferón beta 1b. Influencia del peso y la talla de los enfermos

J.M. García-Moreno, G. Navarro, P. Duque, M.A. Gamero, J.M. Gata, J.L. Gálvez y G. Izquierdo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

FUNDAMENTO: Intentamos determinar si los efectos adversos del interferón beta 1b guardan relación con el peso, la talla y la superficie corporal de los pacientes, así como si la incapacidad basal y/o alguno de esos efectos adversos pueden estar en relación con el pronóstico evolutivo.

MÉTODOS: Estudiamos 29 mujeres y 14 varones con esclerosis múltiple remitente-recidivante tratados con interferón beta 1b. Comparamos los datos clínicos y los efectos adversos con el número de brotes y la progresión de la incapacidad a lo largo del primer año de tratamiento en pacientes con peso, talla y superficie corporal elevadas con respecto a los que estaban por debajo de la media.

RESULTADOS: Si bien durante el primer mes la presencia de fiebre fue similar en los 2 grupos (8/19 en los pacientes de peso alto y 11/24 en los de peso bajo), en los meses siguientes fueron sobre todo los pacientes de peso bajo los que seguían presentándola. La existencia de fiebre durante el primer mes se asoció con un menor número de brotes al año de evolución ($0,04 \pm 0,1$; $n = 19$ frente a $0,30 \pm 0,5$; $n = 24$; $p = 0,04$). Además, los pacientes con menor incapacidad presentaron una mejor evolución que los más incapacitados, sobre todo a los 2 años ($0,21 \pm 1,3$ frente a $1,36 \pm 0,9$; $p = 0,05$).

CONCLUSIONES: Durante el primer mes la fiebre es muy frecuente en todos los pacientes, independientemente del peso, y su presencia se correlaciona con un menor número de brotes al año de evolución. A partir del tercer mes la fiebre es más frecuente en los pacientes de menor peso.

Palabras clave:

Efectos adversos. Esclerosis múltiple. Fiebre. Interferón beta. Peso.

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. G. Izquierdo Ayuso. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Dr. Fedriani, 2. 41009 Sevilla. Correo electrónico: ayuso@arrakis.es

Recibido el 7-8-98.

Aceptado para su publicación el 13-10-98.

Evolution and adverse effects in patients with remittent-recurrent multiple sclerosis treated with interferon beta 1b. The influence of patient weight and height

BACKGROUND: The aim of the present study was to determine whether the adverse effects (AE) of interferon beta 1b (IFN β -1b) are related to patient weight, height and body surface area. Moreover, whether the basal incapacity and/or some of these AE may be related to the evolutive prognosis were also studied.

METHODS: Twenty-nine females and 14 males with remittent-recurrent multiple sclerosis treated with IFN β -1b were studied. The clinical data and the AE, were compared with the number of outbreaks and the progression of incapacity over the first year of treatment in patients with high weight, height and body surface area with respect to those under the mean.

RESULTS: Although the presence of fever was similar in the two groups during the first month (8/19 in the high weight patients and 11/24 in the low weight group), in the following months, overall, the low weight patients continued to present fever. Fever during the first month was associated with a lower number of outbreaks at one year of evolution (0.04 ± 0.1 , $n = 19$ vs 0.30 ± 0.5 , $n = 24$; $p = 0.04$). Furthermore, the patients with lesser incapacity presented a better evolution than those with more incapacity, particularly at 2 years (0.21 ± 1.3 vs 1.36 ± 0.9 ; $p = 0.05$).

CONCLUSIONS: During the first month of treatment fever is very frequent in all the patients regardless of weight and fever was correlated with a lower number of outbreaks at one year of evolution. From the third month fever was less frequent in the lower weight patients group.

Key words:

Adverse effects. Multiple sclerosis. Fever. Interferon beta. Weight.

INTRODUCCIÓN

En un estudio multicéntrico controlado se demostró que el interferón beta 1b (INFβ-1b) a dosis de 8 megauidades administradas por inyección subcutánea a días alternos reducía la frecuencia de brotes en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante en un 31%, aproximadamente, respecto al grupo control¹. Otro estudio multicéntrico posterior de características similares al previo demostró también una disminución de la agravación de los pacientes medida por la escala EDSS en formas remitentes recidivantes tratadas con INFβ-1a por vía intramuscular². La posibilidad de que los pacientes con menor incapacidad respondan mejor al tratamiento con INFβ-1b ha sido también considerada en un estudio reciente en pacientes tratados con INFβ-1a por vía subcutánea³. Existen indicios, por otra parte, de que algunos efectos adversos y, sobre todo, los síntomas pseudogripales pueden guardar relación con la variabilidad del peso corporal en una población de pacientes al que se administra una dosis fija de IFNβ¹.

El objetivo de este estudio es determinar si la dosis de IFNβ-1b que se administra a los pacientes con esclerosis múltiple puede inducir distintos efectos adversos en función de sus características morfológicas (peso, talla y superficie corporal). Como objetivo secundario nos proponemos determinar si la incapacidad basal y/o alguno de efectos adversos durante los primeros meses de tratamiento podrían estar en relación con el pronóstico evolutivo de los pacientes a más largo plazo, evaluado mediante el seguimiento de la media de los índices de progresión y el número de brotes, como se ha sugerido en otros estudios recientes para el INFβ-1a por vía subcutánea³.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño general y sujetos del estudio

Estudiamos un grupo de 43 pacientes (29 mujeres y 14 varones) incluidos en el Programa de Seguimiento de Pacientes con Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y tratados con INFβ-1b a la dosis de 8 MU por vía subcutánea a días alternos. La edad media de los pacientes al comenzar el tratamiento era de $37,8 \pm 9$ años y la de inicio de la enfermedad de $28,3 \pm 8$.

Los pacientes reunían todos los criterios exigidos por el Servicio Andaluz de Salud (SAS): eran pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple definida como remitente-recidivante con un año de evolución o más y al menos dos brotes en los 2 años previos. La incapacidad de los pacientes se encontraba al inicio del tratamiento en el rango de 0 a 5,5 puntos en la escala EDSS de Kurtzke. Se incluyeron sólo los enfermos en los que se descartó la existencia de progresión de la incapacidad no atribuible a las secuelas de los brotes. Los enfermos presentaron una media de $3,0 \pm 0,5$ brotes en los 2 años previos. La media de seguimiento de los pacientes fue de 24 meses, con un rango de 6 a 30. Dos pacientes interrumpieron definitivamente el tratamiento por efectos adversos, tres por pasar a forma remitente progresiva, y en un caso se

suspendió el tratamiento en una enferma que quedó embarazada y que no se ha incluido en el estudio.

Los pacientes comenzaban el tratamiento después de un período de entrenamiento de una semana y un mes después se realizaba una primera revisión en la que se evaluaban los efectos adversos de forma sistemática. Los efectos adversos valorados fueron la presencia de astenia, mialgias, fiebre, síndrome pseudogripal (al menos 2 síntomas considerados gripales), cefalea, alteraciones menstruales, diarrea, vómitos, eritema o necrosis cutánea y alteraciones analíticas. Los pacientes fueron revisados posteriormente a los 3, 6, 9 y 12 meses del inicio del tratamiento y se realizó el mismo seguimiento protocolizado que en el primer mes. Los brotes fueron evaluados sistemáticamente en un período de una semana para decidir si se instauraba o no tratamiento con corticoides a altas dosis (metilprednisolona, 1.000 mg/día i.v. durante 3 días consecutivos). Los pacientes a los que se decidió tratar eran remitidos a la unidad de día del hospital, donde recibían el choque cada día sin necesidad de ser ingresados. La escala EDSS fue medida trimestralmente en los momentos de revisión concertada previamente, independientemente de si estaban o no en brote. Los efectos adversos fueron tratados con 500 mg de paracetamol v.o. antes y después de la inyección y en ningún momento se utilizaron los corticoides orales como medicación sintomática.

Todos los pacientes fueron tallados y pesados en el momento de inicio del tratamiento y se calculó la superficie corporal según la fórmula de Dubois y Dubois. Una vez calculados los valores medios de los 3 parámetros se establecieron 2 grupos según estuvieran por encima o por debajo de la media. La media de peso de los pacientes fue de $62,88 \pm 10,3$ kg, la talla de $165,9 \pm 9$ cm y la superficie corporal de $1,695 \pm 0,16$ m², puntos que se consideraron de corte para establecer los grupos en cada variable como por encima o por debajo de la media.

Análisis de los datos

Se compararon los datos clínicos (número de brotes, incapacidad y progresión de la misma al año y a los 2 años) y los efectos adversos en cada revisión a lo largo del primer año entre los pacientes con valores de superficie corporal altos con respecto a los que estaban por debajo de la media, para lo que se utilizó el test de la χ^2 de Pearson. También se realizó un estudio de comparación de medias de brotes y progresión de la incapacidad tras el tratamiento (ANOVA) para valorar si existían diferencias entre los pacientes con mayor incapacidad basal (EDSS > 3) con respecto al resto y entre los pacientes que presentaban efectos adversos respecto a los que no los presentaban en cada revisión.

RESULTADOS

En la tabla 1 se puede apreciar el desarrollo de los efectos adversos según el tiempo de evolución. Cuando se separaron por grupos, según si los pacientes estaban por encima o por debajo de la media, no encontramos diferencias significativas salvo en el caso de la fiebre (fig. 1), en la que se apreciaba que, si bien en el primer mes los pacientes presentaban fiebre de forma

TABLA 1. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos durante el seguimiento según meses de evolución en enfermos con peso superior a la media (alto) o inferior (bajo)

	Mes 1	Meses 2-3	Meses 3-6	Meses 6-9	Meses 9-12
Cefalea					
Alto	26	16	10	6	6
Bajo	29	17	17	13	22
Fiebre					
Alto	42	5	0	0	0
Bajo	46	29	17	13	18
Síndrome seudogripal					
Alto	53	21	10	0	0
Bajo	46	16	9	13	13
Depresión					
Alto	31	31	31	13	7
Bajo	21	21	27	18	27
Mialgias					
Alto	47	26	26	7	20
Bajo	37	21	17	23	14
Eritema					
Alto	89	73	63	53	67
Bajo	91	75	74	82	68
Escalofríos					
Alto	53	10	21	7	13
Bajo	58	30	13	14	9
Astenia					
Alto	47	37	26	13	13
Bajo	29	21	17	14	25

similar en los dos grupos (8/19 en los pacientes de alto peso y 11/24 en los de bajo peso), en los meses siguientes eran sobre todo los pacientes de bajo peso los que seguían presentando este síntoma (1/19 en los de alto peso frente a 7/24 en el resto; $p = 0,02$ el tercer mes). En los meses sucesivos, los de bajo peso seguían teniendo fiebre (4, 3 y 4 pacientes los meses 6, 9 y 12, respectivamente), mientras que en los de alto peso ésta dejaba de observarse a partir del tercer mes. Los resultados fueron similares cuando se utilizó la fórmula de superficie corporal como variable discriminativa, pero los niveles de significación fueron más bajos.

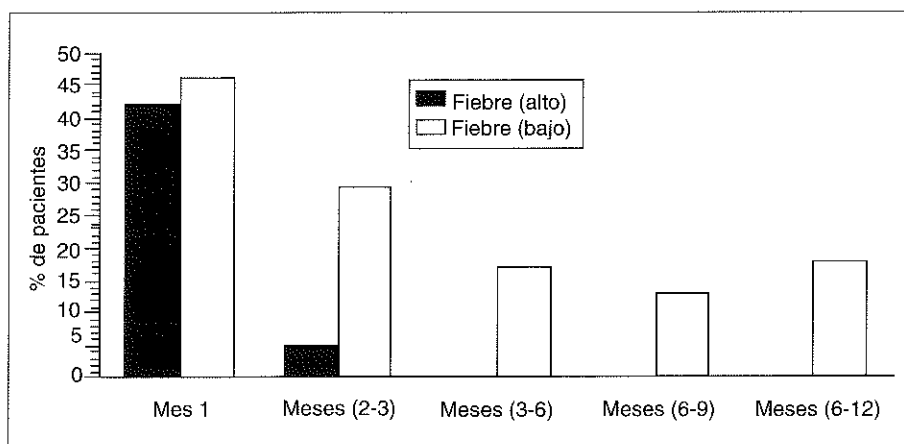


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que presentaron fiebre durante el seguimiento según meses de evolución en enfermos con peso superior a la media (alto) o inferior (bajo).

Al utilizar el sexo como variable discriminativa se observó la misma tendencia que con el peso de los pacientes, pero las diferencias no fueron significativas. Así, en el control del primer mes tuvieron fiebre 13 de 29 mujeres (45%) y 6 de 14 varones (43%), el tercer mes 7 de 29 mujeres presentaron este síntoma (24%) en contraposición a uno de 14 hombres (7%). Respecto a la talla no hubo ningún tipo de diferencia significativa, aunque la tendencia era también similar a la del peso. En el control del tercer mes 5 de 22 pacientes con talla baja presentaron fiebre (23%) y sólo 3 de 23 (14%) de los de talla alta.

Si consideramos la evolución a lo largo del año, en nuestro estudio presentaron fiebre en algún momento durante los 12 meses de seguimiento 17 de 29 mujeres (58%) y 6 de 14 varones (42%).

El peso medio de los pacientes en cada revisión fue también superior en el grupo de pacientes con fiebre a partir del tercer mes, manteniéndose una diferencia de aproximadamente 10 kg entre grupos, aunque el nivel de significación sólo era claro en el tercer mes, lo que indica la presencia o no de este efecto durante los meses 2 y 3 de tratamiento (tabla 2), mientras que durante el primer mes los enfermos con y sin fiebre tienen un peso medio similar.

Cuando calculamos la talla media de los pacientes no encontramos diferencias significativas entre las medias de los grupos sin y con fiebre ni siquiera al tercer mes ($1,67 \pm 9,3$ frente a $16,3 \pm 5,7$, respectivamente; $p = 0,37$), aunque sí las hubo, y sólo durante la revisión del tercer mes, para la superficie corporal ($1,72 \pm 0,2$ frente a $1,58 \pm 0,1$; $p = 0,03$).

Por otra parte, se estudiaron la media de brotes y el incremento de la EDSS durante el seguimiento posterior en relación con la existencia o no de efectos secundarios durante el primer mes y encontramos diferencias sólo en el caso de la fiebre. La existencia de fiebre determinaba un menor número de brotes al año de evolución ($0,04 \pm 0,1$; $n = 19$ frente a $0,30 \pm 0,5$; $n = 24$; $p = 0,04$) y una menor progresión de la incapacidad al año ($0,10 \pm 1,2$ frente a $0,26 \pm 0,8$), aunque en este caso la diferencia no era significativa.

TABLA 2. Peso medio de los pacientes según presentaron o no fiebre a lo largo de los meses de seguimiento

Meses	Peso (media)		p
	Con fiebre	Sin fiebre	
0-1	62,1 (9), n = 19	63,4 (11), n = 24	
1-3	54,9 (6), n = 8	64,7 (10), n = 35	p = 0,01
3-6	53,7 (5), n = 4	63,9 (10), n = 38	p = 0,06
6-9	52,7 (5), n = 3	63,0 (10), n = 34	p = 0,1
9-12	53,2 (5), n = 4	63,5 (19), n = 33	p = 0,06

Los pacientes que al comienzo del estudio tenían una menor incapacidad (EDSS < 3,5) presentaron una mejor evolución a lo largo de éste respecto a los más incapacitados, tanto en el número de brotes ($0,12 \pm 0,3$ frente a $0,28 \pm 0,5$) como en la progresión de la incapacidad a los 2 años ($0,21 \pm 1,3$ frente a $1,36 \pm 0,9$; $p = 0,05$), aunque estas diferencias no fueron claramente significativas. No encontramos relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad previo al tratamiento y la progresión de la incapacidad y el número de brotes una vez instaurado el mismo.

DISCUSIÓN

A pesar de que ya se ha sugerido en varias ocasiones que el peso de los pacientes puede ser un factor que intervenga en la dosificación del INFβ, esta relación no se ha demostrado de forma clara. En un grupo de pacientes (44 mujeres y 23 varones) tratados en el Medical College of Thomas Jefferson University of Philadelphia se pudo apreciar una mayor proporción de fiebre en mujeres (57%), respecto a los varones (32%)⁴. Hemos observado la misma tendencia en nuestro estudio (58% en mujeres y 42% en varones), pero este dato puede ser equívoco ya que las diferencias empiezan sobre todo a partir del tercer mes (24% en mujeres y 7% en varones), mientras que en los pacientes que presentan fiebre en el primer mes no se aprecian diferencias en función del sexo (43% en varones y 45% en mujeres).

En nuestro trabajo, la presencia de escalofríos y otros efectos adversos no tienen el mismo impacto que la variable fiebre, que es la única que se manifiesta como claramente capaz de establecer diferencias a partir del segundo mes de tratamiento. El hecho de que los pacientes con mayor peso apenas tengan fiebre una vez pasado el primer mes nos hace pensar en que existe una tolerancia para estos pacientes que no tienen los de menor peso corporal. Durante el primer mes, sin embargo, la variable peso no tiene ninguna repercusión en la presencia o no de fiebre, lo que podría ser debido a que ésta fuese, en realidad, una reacción relacionada con la administración del INFβ independientemente de la dosis empleada.

En este estudio se aprecia una mejor evolución en los pacientes que presentan fiebre durante el primer

mes de tratamiento, con un número de brotes casi insignificante respecto al que tienen el resto de los pacientes en los controles posteriores, lo que en principio podría servir de marcador pronóstico. Se podría argumentar que los enfermos con fiebre podrían ser distintos y que presentarían menor actividad antes de ser tratados, pero esto es poco probable ya que los criterios de inclusión para la concesión del tratamiento exigen en nuestra comunidad al menos 2 brotes en los 2 últimos años. De hecho, en el análisis retrospectivo, los pacientes que presentaron fiebre durante el primer mes no tenían menos actividad que el resto ($2,6 \pm 0,8$ frente a $3,0 \pm 1,1$; $p = 0,2$). Estos datos indican que, aunque el INFβ-1b reduce la frecuencia de brotes en el conjunto de los pacientes, esta reducción es mayor en aquellos que presentan fiebre el primer mes, lo que podría ser un marcador de una mejor respuesta al tratamiento. También habría que plantear la relación que este hecho podría tener con la liberación de interleucina 6, que parece estar ligada con la presencia de fiebre y que podría modularse con la administración de corticoides⁵. Se plantea la duda de si la mejoría de la fiebre como efecto teóricamente indeseable no podría ser también contraproducente, al poder modificar unos mecanismos que desconocemos pero que aparentemente están en relación con la respuesta terapéutica a medio plazo.

Los pacientes con una incapacidad de más de 3 puntos en la escala EDSS de Kurtzke evolucionaron peor desde el punto de vista de brote y progresión de la incapacidad respecto al resto de enfermos. Parecería aconsejable, según estos datos y siempre que se confirmen en otros estudios, tratar a los pacientes lo antes posible desde el comienzo de la enfermedad. No obstante, aunque existe una cierta correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la incapacidad, no hay una relación clara entre la duración misma y el aumento de la incapacidad. Por tanto, probablemente habría que considerar tratar a los enfermos una vez que han sobrepasado el primer punto en la escala EDSS de Kurtzke y tras verificarse el mantenimiento de esta incapacidad al menos durante 6 meses. Esto es debido a que el margen de progresión es muy pequeño antes de alcanzar los 3 puntos en que la efectividad del tratamiento parece, según estos datos, ser menor no sólo para el INFβ-1b, como se aprecia en nuestro estudio, sino también para el 1a, como se ha demostrado en el ensayo clínico de INFβ-1a (Rebif^{MR}) administrado por vía subcutánea a dosis alternas 3 días por semana³.

CONCLUSIONES

Los pacientes de mayor peso tienen fiebre con menos frecuencia a partir del primer mes de tratamiento con INFβ-1b y la desaparición de ésta como efecto adverso es más lenta en los pacientes con menor peso, pudiéndose prolongar por lo menos hasta el pri-

mer año de tratamiento en al menos un 20% de los casos.

Durante el primer mes de tratamiento la presencia de fiebre es muy frecuente en todos los pacientes, independientemente del peso, y su presencia se correlaciona con un menor número de brotes al año de evolución.

En resumen, la presencia de fiebre durante el primer mes parece estar en relación con el efecto positivo del tratamiento. A partir del segundo mes sólo los pacientes con bajo peso siguen teniendo fiebre, lo que podría estar en relación con una sobredosificación.

Agradecimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Guillermina Gómez Mariscal por su labor en la actualización de nuestra base de datos y a Carmen Sanabria Rodas por su inmejorable trabajo de apoyo social a nuestros enfermos. Este estudio ha sido parcialmente financiado por una beca de la Fundación Española de Esclerosis Múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
2. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudokra, Merndon RM, Richert Jr, Salazar AM et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
3. Prims Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1.498-1.504.
4. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis. Report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.
5. Río J, Nos C, Marzo ME, Tintoré M, Montalbán X. Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of IFNbeta-1b in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1998; 50: 1.910-1.912.