



Facultad de Medicina
Universidad de la República

Evaluación de la presencia de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica vinculados al tratamiento con Interferón Beta, en pacientes con Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” durante Abril-Octubre de 2015

Autores: Br. Carola Alfaro, Br. Clara Dibarboure, Br. Carolina Seijo, Br. Mariana Tognola, Br. Florencia Vitreira. Tutor: Dra. Leticia Cuñetti

**Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Hospital de Clínicas.**

Ciclo Metodología Científica II.
Montevideo, octubre de 2015
Prof. Adj. Dra. Silvana Bartesaghi
Departamento de Educación Médica
Centro de Investigaciones Biomédicas
Coordinador Metodología Científica.

Índice

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	9
Metodología.....	9
Cronograma.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	14
Conclusiones.....	15
Referencias.....	17
Agradecimientos.....	20
Anexos.....	21

Resumen

Uruguay es el país de América del Sur y Central con mayor tasa de prevalencia de Esclerosis Múltiple. Se estima que existen alrededor de 1500 personas afectadas con Esclerosis Múltiple en Uruguay (1). En el año 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció una alerta sobre la constatación de casos de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en relación al uso de Interferón beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. En base a esta alerta, y a publicaciones a nivel mundial sobre la asociación de estos efectos adversos y el uso de Interferón, decidimos realizar un estudio para evaluar la presencia de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en pacientes que reciben Interferón beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple y que se atienden en la Policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela”. Pocos de los pacientes incluidos en el estudio reciben actualmente Interferón Beta, y en ninguno de ellos se evidenció Síndrome Nefrótico ni Microangiopatía Trombótica. Por otra parte, dado que la muestra obtenida no fue representativa, se considera que es la continuación de este estudio lo que proveerá de mejores resultados con respecto a la prevalencia de dichos efectos adversos y que el mismo servirá para la elaboración de un protocolo a futuro para la pesquisa de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Interferón beta.

Palabras clave: *Esclerosis Múltiple, Farmacovigilancia, Interferón Beta, Síndrome Nefrótico, Microangiopatía Trombótica*

INTRODUCCIÓN

Uruguay es el país de América del Sur y Central con mayor tasa de prevalencia de Esclerosis Múltiple clínicamente definida. Se estima que existen alrededor de 1500 personas afectadas con Esclerosis Múltiple en Uruguay. Un estudio realizado por los Neurólogos C.Ketzoian, C.Oehninger y cols en 2001, señala que 21 de cada 100.000 uruguayos padecen Esclerosis Múltiple (1). En nuestro medio el Interferón beta es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de esta patología. En el año 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció una alerta sobre la constatación de casos de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en relación al uso de interferones Beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple. La alerta establece: “El uso de interferón Beta se puede asociar a la aparición de Microangiopatía Trombótica y síndrome nefrótico, pudiéndose presentar desde varias semanas incluso años después de iniciarse el tratamiento...” (2)

Según la Organización Mundial de la Salud la farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, hierbas, hemoderivados y productos biológicos entre otros. (3) Tiene como particular interés la identificación y evaluación de reacciones adversas no descritas previo a la comercialización del medicamento. (4) Se define como efectos adversos a la “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana”. (3)

La acción de la farmacovigilancia influye directamente en la toma de decisiones de farmacoterapia permitiendo establecer tratamientos seguros y efectivos con un correcto balance riesgo-beneficio. (3)

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad primariamente desmielinizante, inflamatoria, crónica, progresiva y autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta predominantemente a la sustancia blanca. La etiología es aún desconocida, y se plantea la intervención de factores genéticos múltiples y complejos, factores microambientales, étnicos y susceptibilidades genéticas individuales. (5) Se caracteriza por comprometer predominantemente a la vaina de mielina, producida por el oligodendrocito, y una lesión secundaria del axón. Su evolución tiene una primera fase inflamatoria y desmielinizante y una segunda fase con neurodegeneración y falla de los mecanismos endógenos de remielinización. (5)

El diagnóstico de Esclerosis Múltiple se realiza en base a la clínica y se apoya secundariamente en varios procedimientos paraclínicos. El diagnóstico clínico se fundamenta en

la presencia de una historia de alteraciones neurológicas con fluctuaciones (brotes de exacerbación y remisión) o curso evolutivo lento y progresivo, y alteraciones en el examen clínico neurológico. (6) Los criterios diagnósticos más utilizados actualmente son los criterios de McDonald (2010), que se basan fundamentalmente en la diseminación espacial y temporal evaluada a través de la Resonancia Magnética. Estos criterios permiten establecer el diagnóstico de Esclerosis Múltiple de forma más temprana y definir de forma más precisa las formas progresivas primarias. (7)

Se definen cuatro formas clínicas de la Esclerosis Múltiple: 1) Esclerosis Múltiple en empujes y remisiones (EMRR), la más frecuente; 2) Esclerosis Múltiple progresiva y primaria (EMPP), que comienza generalmente en edades más avanzadas; 3) Esclerosis Múltiple progresiva primaria con empujes (EMPPRR); 4) Esclerosis Múltiple secundariamente progresiva (EMSP) que puede ser continuamente progresiva o tener empujes agregados. En ocasiones la Esclerosis Múltiple adquiere una forma “maligna” o “fulminante” conocida como Esclerosis Múltiple de Marburg, mucho menos frecuente que las anteriores (5).

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad de etiología desconocida, en la que están implicados factores genéticos, ambientales e inmunológicos. El modelo patogénico más aceptado en la actualidad se basa en la inmunidad celular mediado por células T. (7)

Los linfocitos T reconocen antígenos específicos unidos a las células por medio de un receptor de los linfocitos T (RLT) específico de antígeno. (8) Los linfocitos T y B inician la respuesta inmunitaria frente a los microorganismos intra y extracelulares respectivamente. La capacidad del sistema inmune de no reaccionar frente a antígenos propios es lo que se denomina autotolerancia, si ésta falla, se desencadenan las enfermedades autoinmunes.

En la tolerancia central se eliminan mediante apoptosis los clones de linfocitos T y B autorreactivos, pero puede haber errores en este proceso y algunos linfocitos llegan a la periferia.

En la periferia, los linfocitos T reguladores (T-reg) son los encargados de silenciar los linfocitos autoreactivos mediante la supresión celular mediada por citoquinas inhibitorias, citolisis o por disrupción metabólica. (9) (10)

Recientemente se observó que pacientes con Esclerosis Múltiple poseen menor expresión del factor Foxp3 expresado en las células T-reg naturales, que participa en el desarrollo y función de éstas células. Investigaciones recientes revelan que la depleción del Foxp3 genera autoinmunidad e inflamación. Varias líneas de investigación han demostrado

también que los T-reg de pacientes con Esclerosis Múltiple están funcionalmente afectados o tienen una maduración defectuosa. (9) (10)

Existe una estrecha relación entre la tolerancia periférica y la Esclerosis Múltiple debido al hecho de que pocas células del Sistema Nervioso Central expresan el complejo mayor de histocompatibilidad y que la barrera hematoencefálica impide el paso de linfocitos, es necesario que ocurra una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para que los linfocitos sean capaces de atravesarla y activarse. (8) (9)

Las lesiones de la Esclerosis Múltiple se producen por una respuesta inmunitaria contra la vaina de mielina de células neuronales. Normalmente alrededor de las placas hay células inflamatorias. La evidencia actual sugiere que esta enfermedad se inicia por los linfocitos T CD4, Th1 y Th17 que reaccionan frente a antígenos de la propia mielina y segregan citocinas amplificando la cadena inflamatoria. (8)

El tratamiento de la Esclerosis Múltiple es llevado a cabo por un equipo multidisciplinario siendo el neurólogo el principal coordinador. Se basa en tres pilares: modificación de los estilos de vida, tratamiento medicamentoso y rehabilitación. (11) Se debe identificar y controlar factores desencadenantes de empujes como el estrés físico y mental, el aumento de la temperatura corporal, sobrepeso, tabaquismo, dislipemias, entre otros. También es necesario establecer un plan de rehabilitación integral que incluya rehabilitación física, psíquica, laboral y social en busca de la máxima autonomía e independencia de la persona. (11)

El objetivo del tratamiento farmacológico es modificar el curso de la enfermedad, tratar el empuje y los síntomas. (12) El alivio de los síntomas generados por los empujes o secuelas son parte importante del tratamiento. Se manifiestan en todas las formas clínicas de esclerosis múltiple y pueden ser muy variados dependiendo de la localización de la lesión. (11)

El tratamiento del empuje es a base de corticoides, con metilprednisona continuándose con prednisona vía oral a dosis progresivamente decrecientes durante siete a diez días o más. (13)

Según el protocolo de tratamiento modificador de la enfermedad del Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas, serán tratados aquellos pacientes con formas clínicas definidas de Esclerosis Múltiple y evidencia de que se trata de una enfermedad activa y progresiva. Se iniciará lo antes posible y se mantendrá por tiempo indefinido a menos que haya una respuesta sub-óptima al tratamiento. (14) (12)

El tratamiento de primera línea consiste en inmunomoduladores. (12). Para la Esclerosis Múltiple Remitente- Recurrente se han autorizado 4 fármacos: IFN β -1a subcutáneo (s.c), IFN β -1a intramuscular (i.m), IFN β - 1b y acetato glatirámero (AG) 20 mg (s.c).

Los diferentes grupos de medicamentos para la Esclerosis Múltiple ofrecen la posibilidad de intercambiarlos. Según el consenso de la Sociedad Española de Neurología (12) las posibilidades son: entre fármacos del mismo tipo (IFN β) y entre inmunomoduladores. Los primeros pueden intercambiarse debido a intolerancia a la vía de administración o por otro IFN β de mayor dosis.

Los medicamentos de segunda línea son utilizados cuando se obtiene una respuesta sub-óptima con los de primera línea. Son más eficaces pero a la vez más tóxicos y no se cuenta con estudios clínicos a largo plazo. (11) (12)

Existen numerosas drogas aprobadas para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, algunas son inyectables como el Interferón beta y acetato glatirámero (15). Ambas son de primera línea y tienen una eficacia relativamente comparable, reduciendo la tasa de brote (RR) un 30% aprox. (11) (16) El Natalizumab (Tysabri®) (17) y el Mitoxantrone (Novantrone®) (18), también son fármacos inyectables pero de segunda línea.

Están disponibles fármacos orales como el Fingolimod (Gilenya®) (19) (20), el Teriflunomide (Aubagio®) (21), Tecfidera® (dimetil fumarato) (22) y Laquinimod. Mas recientemente han salido al mercado anticuerpos monoclonales como el Alemtuzumab (MabCampath-1H®) (23) Rituximab (MabThera®) (24), Ocrelizumab y Daclizumab. (16) (19)

Los tratamientos autorizados mejoran la evolución de la enfermedad en los primeros años de uso. (12) Para poder valorar su eficacia se debe recibir el tratamiento durante 6 a 12 meses, y el paciente ser evaluado cada seis meses. (14)

Los empujes son buenos marcadores de actividad. Se considera que los pacientes tienen una buena respuesta cuando hay una disminución de los empujes con fármacos modificadores de la enfermedad y/o presentan menos de un empuje en dos años de tratamiento. (12)

Los interferones son proteínas liberadas por las células en respuesta a microorganismos invasores, tienen un efecto antiviral, modulador de la inflamación regulando la respuesta inmune. Se dividen en dos tipos, los tipo uno incluyen los interferones alfa y beta y son los que se utilizan en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Las presentaciones

comerciales disponibles incluyen al interferón beta 1-b y 1-a, siendo la diferencia entre ambos que el 1-a se encuentra glicosilado y el 1-b no.

Todos los interferones se unen a receptores específicos de la membrana celular, lo cual induce una cascada de vías de mensajes que culmina con la secreción de varias proteínas denominadas productos de genes estimulados por IFN. Entre estos mecanismos de acción se postulan la reducción de la activación de las células T, inhibición de los efectos del INF gamma, la inhibición de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, desviación de la respuesta inmune Th1 a Th2, aparentes efectos directos en el sistema nervioso central como también efectos antivirales. Se considera que esta desviación de la respuesta inmune como efecto terapéutico es controversial dado que el Interferón Beta puede estimular varios genes proinflamatorios, con un balance neto a favor de la respuesta antiinflamatoria. (25)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció en el año 2014 una alerta basada en la constatación de casos de síndrome nefrótico y Microangiopatía Trombótica en relación al uso de Interferón beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. La alerta establece: “el uso de Interferón beta se puede asociar a la aparición de Microangiopatía Trombótica y Síndrome Nefrótico, pudiéndose presentar desde varias semanas incluso años después de iniciarse el tratamiento”. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales encargados de valorar el seguimiento de pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con interferón beta, vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de Microangiopatía Trombótica (MAT) y Síndrome Nefrótico. Los principales signos clínicos de Microangiopatía Trombótica son el púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico. En relación al síndrome nefrótico, se recomienda vigilar la función renal y manifestaciones clínicas periódicamente. De establecerse el diagnóstico de Microangiopatía Trombótica y/o síndrome nefrótico se recomienda la suspensión del Interferón beta e inicio de tratamiento de la patología correspondiente. (2)

El efecto adverso más común y con mayor incidencia del Interferón beta son los síntomas pseudogripales. Éstos son más frecuentes al comienzo del tratamiento pero van desapareciendo con el tiempo. También se han descrito otros síntomas relacionados al uso de interferón beta como cefaleas, anorexia y trastornos gastrointestinales. El insomnio y la depresión son los trastornos psiquiátricos más frecuentes. En el lugar de administración son frecuentes el dolor, eritema y hematoma. Luego de las inyecciones pueden aparecer síntomas neurológicos transitorios que recuerdan a exacerbaciones de la enfermedad. Puede producir también linfopenia, leucopenia, neutropenia, hematocrito disminuido, hiperpotasemia e hiperuricemia. (26) (27)

En base a esta alerta, y sabiendo que en la actualidad existen varios reportes publicados en todo el mundo sobre la asociación de estos efectos adversos y el uso de interferón, se decidió evaluar la presencia de éstas patologías en los pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta que se atienden en la policlínica del Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas.

Objetivo general:

Evaluar la presencia de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en los pacientes que reciben Interferón beta en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple que se atienden en la Policlínica de Esclerosis Múltiple en el Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela” de abril hasta octubre del año 2015.

Objetivos específicos:

1) Evaluar si existe una relación entre el Interferón beta y el desarrollo de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con éste medicamento.

2) Evaluar retrospectivamente si alguno de los pacientes que se atendió o se atiende en dicho establecimiento, presentó alguno de estos dos efectos adversos y si existen diferencias significativas entre los pacientes tratados con Interferón beta y los que reciben otro tratamiento en cuanto a parámetros de función renal y/o hematológica.

3) Determinar en base a estudios humorales (análisis de orina, hemograma completo y función renal) la existencia de elementos de lesión o disfunción renal y/o hematológicas.

4) Crear un protocolo de Screening de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica asociado al tratamiento con Interferón beta de la Esclerosis Múltiple para ser utilizado en la Policlínica de Esclerosis Múltiple.

Metodología:

Se realizó un estudio observacional, con un corte transversal y un corte retrospectivo. Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas desde la fecha de la última consulta hasta un año atrás. Y de forma transversal, de julio a octubre del año 2015 se incluyeron pacientes a dicho estudio con el debido consentimiento por parte de los mismos y se realizaron tres estudios humorales: análisis de orina, hemograma y función renal, para determinar si existen alteraciones a dicho nivel, además del examen físico completo.

Para llevar a cabo dicha investigación se presentó el proyecto al Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” con el aval correspondiente por el mismo.

Muestra:

En cuanto al análisis transversal se utilizó como universo pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Interferón beta, atendidos en la policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas. Se realizó un muestreo no probabilístico, de conveniencia, conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple y en tratamiento con Interferón beta, que se atienden en dicha policlínica. Como criterio de inclusión se consideró la aceptación por parte del paciente de participar en el estudio luego de ser informado correctamente, ser paciente de la Policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, tener el diagnóstico de Esclerosis Múltiple confirmado, estar en tratamiento con Interferón beta para dicha patología y concurrir a consulta en dicha policlínica durante el período de evaluación. Como criterio de exclusión tomaremos no consentir participar en el estudio, no ser paciente de la Policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, y estar bajo tratamiento con fármacos que no incluyan Interferón beta.

Para la ejecución del estudio retrospectivo se realizó un muestreo no probabilístico, de conveniencia, el cual incluye pacientes con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple, provenientes de la policlínica de Esclerosis Múltiple del Departamento de Neurología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Se estableció como criterio de inclusión todos los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el centro asistencial antes referido, desde la fecha de la última consulta hasta un año hacia atrás. Como criterios de exclusión se incluye no ser paciente de la policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela y no tener diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple.

Operacionalización de las variables:

Esclerosis múltiple: El diagnóstico es clínico y paraclínico, el diagnóstico clínico se fundamenta en la presencia de una historia de alteraciones neurológicas con fluctuaciones (brotes de exacerbación y remisión) o curso evolutivo lento y progresivo, y alteraciones en el examen clínico neurológico, y el paraclínico se basan fundamentalmente en la diseminación espacial y temporal evaluada a través de la Resonancia Magnética (definición conceptual). Variable independiente, tipo cualitativa nominal. Microangiopatía Trombótica: Es la lesión de los vasos sanguíneos por un engrosamiento parietal, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular, se pueden distinguir dos entidades clínicamente diferentes, el síndrome hemolítico urémico, y el purpura trombocitopénica trombótica (definición

conceptual). Variable cualitativa binomial: presencia de Microangiopatía Trombótica si/no. (28) Proteinuria: La proteinuria se define por la presencia de proteínas en la orina. En la orina de personas sanas se detecta una media de 80 ± 24 mg/día de proteínas; el límite normal es 150 mg/día en adultos. Una proteinuria superior a 150 mg/1,7 m²/día es anormal. Se operó como variable cuantitativa binomial: presencia de proteinuria si/no. (29) Síndrome nefrótico: Definición conceptual: El síndrome nefrótico es una situación clínica producida por una enfermedad glomerular que aumenta la pérdida de proteínas por la orina: superior a 3,5 gr/día/1,73 m² en adultos. Variable cualitativa nominal. (30) Edad: variable cuantitativa continua. Sexo: variable cualitativa nominal. Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS): Es una escala que se basa en la cuantificación de la afectación de ocho sistemas funcionales. Ver anexos. Escala 1 al 10. Variable cualitativa ordinal. Tipo de interferón: variable cualitativa nominal. Dosis: variable cualitativa ordinal. Resonancia Nuclear Magnética: Presencia de Microangiopatía Trombótica si/no variable cualitativa binomial. Función Renal: Creatinemia: variable cuantitativa continua Azoemia: variable cuantitativa continua. Cilindros hemáticos: variable cualitativa binomial si/no Hematuria: variable cualitativa binomial si/no Orinas espumosas: variable cualitativa binomial si/no Disminución de diuresis: variable cualitativa binomial si/no. Petequias: variable cualitativa binomial si/no. Sangrados: variable cualitativa binomial si/no. Anorexia: variable cualitativa binomial si/no. Alteraciones del sueño: variable cualitativa binomial. Vómitos: variable cualitativa binomial si/no. Hipo: variable cualitativa binomial si/no. Diarrea: variable cualitativa binomial si/no. Prurito: variable cualitativa binomial si/no. Fasciculaciones: variable cualitativa binomial si/no. Calambres: variable cualitativa binomial si/no. Parestesias: variable cualitativa binomial si/no. Estado de hidratación: variable cualitativa deshidratado/normal/sobre hidratado. Edemas: variable cualitativa binomial si/no. Presión arterial sistólica (PAS): variable cuantitativa continua. Presión arterial diastólica (PAD): variable cuantitativa continua.

Recolección de datos:

Se realizó una valoración de parámetros paraclínicos de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica mediante dos instancias. En una primera se utilizó como fuente de recolección de la información datos obtenidos en las historias clínicas de los pacientes que consultaron en el periodo de agosto de 2014 hasta agosto de 2015, valorando los datos recolectados hasta un año previo a la consulta.

En una segunda instancia de julio a septiembre del 2015 se entrevistaron a los pacientes tratados con Interferón y que concurrían a consulta en Policlínica de Esclerosis Múltiple, se les realizó un examen físico completo y se solicitaron pruebas paraclínicas que incluyeron: examen

de orina, función renal y hemograma para valoración de las dos patologías nombradas anteriormente.

En la primera entrevista se explicó a cada paciente los objetivos de la investigación y en qué consistía el mismo. Se solicitó su consentimiento luego de suministrarle toda la información correspondiente y su voluntariedad, además de garantizarle confidencialidad y anonimato de la información que suministrará. Las instancias anteriormente descriptas se llevaron a cabo luego de la aprobación por el Comité de Ética de Investigación (CEI) de la Facultad de Medicina y Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Cronograma:

Actividades	<i>Abril</i>	<i>Mayo</i>	<i>Junio</i>	<i>Julio</i>	<i>Agosto</i>	<i>Septiembre</i>	<i>Octubre</i>
Reuniones grupales							
Presentación Comité de Ética							
Evaluación del Comité de Ética							
Análisis Historias Clínicas							
Convocatoria y seguimiento de los pacientes al estudio							
Análisis de Datos							
Entrega final de la investigación							

Resultados

Se analizaron los siguientes factores: edad, sexo, años desde el diagnóstico, fecha de inicio de Interferón Beta y dosis actual, estadificación EDSS, presencia o ausencia de Microangiopatía Trombótica en una Resonancia Magnética de encéfalo, creatininemia, azoemia, proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos en orina, hemoglobina, hematocrito y plaquetas.

De los tres pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el análisis transversal, dos eran de sexo femenino y uno masculino, con un promedio de edad de 43 años (rango 28-61 años), de los cuales el caso 1 fue diagnosticado con Esclerosis Múltiple en el año 2007, el caso 2 en el año 2000 y el caso 3 en el año 1995. El inicio de la terapia con Interferón Beta fue en el caso 1 en el mismo año del diagnóstico para el caso 2 en el año 2006 y caso 3 en el año 2012 (Tabla 1). Al analizar los elementos de función y lesión renal de estos pacientes encontramos que la creatininemia en el caso 1 fue de 1,2 mg/dl que corresponde por Levey a un filtrado glomerular de 84ml/min en el caso 2 fue de 0,80 mg/dl correspondiente a un filtrado glomerular de 78 ml/min y en el caso 3 de 0,85 mg/dl equivalente a un filtrado glomerular de 83 ml/min. La azoemia en el caso 1 y 2 fue de 0,8 g/L y en el caso 3 fue de 0,48 g/L. Al evaluar la Proteinuria como elemento de lesión renal no se hallaron valores significativos. Ningún caso presentó hematuria ni cilindros hemáticos, y en la evaluación hematimétrica no se encontró ni anemia ni plaquetopenia en los casos analizados. En la evaluación clínica de los pacientes, ninguno de los casos presentó alteraciones clínicas compatibles con las variables referentes a las patologías pesquisadas en el estudio. (Tabla 2 y 3)

Para el análisis retrospectivo, se efectuó la revisión de 43 historias clínicas correspondientes a los pacientes atendidos en la Policlínica de Esclerosis Múltiple durante agosto de 2014 hasta agosto de 2015. Sólo 29 cumplieron con los criterios de inclusión. De éstas, 4 corresponden a pacientes tratados con interferón Beta desde la fecha de la última consulta hasta un año atrás, y 25 a pacientes que recibían otro tratamiento para la misma enfermedad (tabla 4).

De los pacientes que recibían otro tratamiento diferente al Interferón Beta para la Esclerosis Múltiple, se analizaron de igual forma a aquellos que sí lo reciben y luego se compararon resultados. La media de las edades encontradas para el grupo que recibía interferón fue de 45 años (rango 28-61 años).

Los pacientes tratados con interferón mostraron en todos los casos valores dentro del rango de la normalidad de creatinina sérica, azoemia, proteinuria y valores hematimétricos, independientemente de la dosis, de la edad del paciente y de la escala Escala Expandida de

Estado de Discapacidad en la que se encuentre el paciente. Todos los casos contaban con Resonancia Magnética sin evidencias de Microangiopatía Trombótica.

De los pacientes que recibían un tratamiento distinto al interferón Beta (tabla 4) solo un caso mostró alteraciones en la función renal hallando un valor de creatinina sérica de 2,79 mg/dl y proteinuria de 1,98 g/l no mostrando otras alteraciones en el resto de las variables. Cabe destacar que este paciente presentaba una enfermedad renal crónica conocida previamente. El resto de los casos no mostraron valores patológicos para ninguna de las variables analizadas o no se pudieron obtener datos de los mismos. La media de edades hallada para este grupo fue de 47,2 años (rango 23-71).

Discusión:

La Microangiopatía Trombótica y el Síndrome nefrótico son dos entidades totalmente diferentes desde el punto de vista fisiopatológico. La Microangiopatía Trombótica vinculada a medicamentos es secundaria a lesión endotelial, mientras en el Síndrome Nefrótico, se produce una alteración de la barrera de filtrado glomerular por alteración podocitaria. En la descripción de la etiopatogenia de cada una de éstas entidades está descrita la causa medicamentosa, llama la atención que el mismo fármaco pueda generar ambas alteraciones simultáneamente. (28) (30)

Sería interesante poder relacionar la patogenia de estos efectos adversos en relación al uso de Interferón Beta desde el punto de vista inmunológico, tomando como punto de partida un caso índice con presencia de estas patologías y en tratamiento con este medicamento. De esta forma se podría evaluar la respuesta inmune a nivel periférico y de contarse con una punción biopsia renal, a nivel renal. Se debería estudiar la modulación de la respuesta inmunológica analizando marcadores séricos de activación o inhibición linfocitaria como IL-2, IL-6 o IL-10 y marcadores celulares como CD25 y FoxP3, en las muestras de tejido renal. (9) (10)

Según la Organización Mundial de la Salud, una Alerta es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una alerta dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información. (31)

A partir de la alerta emitida por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el objetivo de este trabajo es evaluar la presencia de Microangiopatía Trombótica y Síndrome Nefrótico en pacientes con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple en tratamiento con Interferón Beta. En la población estudiada no se presentó ninguno de estos efectos adversos. Se debe puntualizar que es imprescindible realizar un seguimiento clínico y

paraclínico con examen de orina, función renal y hemograma. Este seguimiento no se hace en forma rutinaria en la monitorización de patologías neurológicas incluyendo a la Esclerosis Múltiple lo que ha representado un sesgo importante para encontrar datos sobre las variables analizadas, lo que ha repercutido claramente en los resultados encontrados. Este sesgo fue identificado en la fase final del estudio al analizar las historias clínicas en forma retrospectiva. La muestra estudiada en el presente estudio no fue suficiente para obtener una muestra representativa de la población y por lo tanto para poder determinar prevalencia.

Según un artículo “Interferón Beta: Riesgo de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN)” publicado por la cátedra de Farmacología y Terapéutica, de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, se han reportado cuatro casos de Microangiopatía Trombótica en pacientes en tratamiento con Interferón 1Beta para la Esclerosis Múltiple en el sur de Escocia y seis casos en Inglaterra, los cuales tienen en común el medicamento Rebif®, Merk como agente causal. A consecuencia de esto, las fichas técnicas de los medicamentos que contienen Interferón Beta fueron actualizadas con el agregado de un “warning box” de seguridad que alerta sobre el riesgo de Microangiopatía Trombótica en pacientes con Esclerosis Múltiple. (32)

Un parámetro fundamental en farmacovigilancia es la determinación de la causalidad. Ésta está entendida según la Organización Mundial de la Salud, como el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. (31) Si bien la determinación de causalidad no fue uno de los objetivos del presente trabajo y no se encontró ningún caso, su determinación no hubiera sido posible por la falta de registro existente de las variables necesarias.

A la luz de estos resultados, se cree necesario en primera instancia, ampliar el presente estudio logrando una muestra con un n representativo y de ser posible abarcar a toda la población tratada con interferón para poder aseverar que no hay casos en nuestro medio. En segunda instancia es necesario la formulación de un Protocolo de Seguimiento en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Interferón beta para la detección de éstos posibles efectos adversos referidos. Dicho Protocolo estará dirigido al personal de salud de los centros de tratamiento de Esclerosis Múltiple. Debería incluir examen de orina, función renal y hemograma de forma semestral. Se cree fundamental fomentar la sospecha por parte del equipo tratante adecuando la monitorización del tratamiento para la detección de estos efectos adversos.

Conclusiones

A partir del análisis de los datos obtenidos se puede concluir que no se encontró evidencia de presencia de Microangiopatía Trombótica y de Síndrome Nefrótico en los pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Interferón Beta que han sido atendidos en la policlínica de Esclerosis Múltiple del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el periodo de abril a setiembre de 2015. Es importante destacar que es imprescindible realizar un seguimiento específico para poder determinar Microangiopatía Trombótica o Síndrome Nefrótico y éste no se hace en forma rutinaria por lo que ha representado un sesgo importante en los resultados encontrados.

Según los resultados obtenidos en la revisión de Historias Clínicas el Interferón Beta es un tratamiento utilizado en menor frecuencia de la esperada para el tratamiento de Esclerosis Múltiple en la población estudiada, lo que repercutió en no lograr un tamaño muestral significativo y representativo de la población con Esclerosis Múltiple. A esto se le agrega que tanto la Microangiopatía Trombótica como el Síndrome Nefrótico son efectos adversos muy poco prevalentes.

En base a estos resultados, es claro que la muestra obtenida en el estudio no es representativa, y por lo tanto, estos resultados no son extrapolables a la población con Esclerosis Múltiple en tratamiento con Interferón Beta en Uruguay.

El presente trabajo puede ser utilizado como punto de partida para poder evaluar en otro estudio la existencia de Microangiopatía Trombótica y Síndrome Nefrótico asociado al uso de Interferón beta en nuestro medio. Sería interesante plantearse un trabajo abarcativo que incluya los centros de referencia de tratamiento de Esclerosis Múltiple en el que se pueda determinar su prevalencia. Otro aspecto interesante que excede los objetivos planteados en el presente trabajo sería en el caso de contar con un caso índice, evaluar la relación patogénica de la Microangiopatía Trombótica y Síndrome Nefrótico con el uso de Interferón Beta.

Referencias

1. EMUR. Esclerosis Múltiple Uruguay. [Online].; 2013 [cited 2015 Abril 24. Available from: www.emur.org.uy.
2. Sanitarios. AEdMyP. <http://www.aemps.gob.es/>. [Online].; 2014 [cited 2015 abril 25. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_12-2014-interferones.pdf.
3. Salud OPdl. Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Americas Washington,DC; 2010.
4. Florez J. Farmacología Humana. Quinta ed. España: Elsevier Masson; 2008.
5. Ronald Salamano ASCOCK. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. D. Pereira ed. Montevideo: Cátedra de Neurología; 2012.
6. Óscar Jiménez Leighton PJP. Esclerosis Múltiple. In Óscar Jimenez Leighton CS. Temas de Neurología.; 2003.
7. Farreras P RC. Medicina Interna. Decimoséptima Edición. ed. Barcelona, España: ELSEVIER; 2012.
8. Cotran Ry. Patología Estructural y funcional. Octava edición ed.: ELSEVIER; 2010.
9. Rojas JI. Rol de las celulas T regulatorias en Esclerosis Multiple. Medicina. 2010; 70(1).
- 10 Jose Luis Gonzalez Parias VEDGMVL. Foxp3 Controlador maestro de la generación y función de células reguladoras naturales. Inmunología. 2010 junio; 29.
- 11 C. Oehninger JAMAAGyFM. Enfermedades desmielinizantes inflamatorias e idiopáticas. In Rauch M, editor. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. Montevideo: D. Pereira; 2012. p. 130-188.
- 12 A. García Merino OFXMCdAyTA. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos eb esclerosis múltiple: escalado terapéutico. Neurología. 2010 marzo; 25(6).
- 13 A. García Merini MRBQPEBVyAJSL. Tratamiento de la esclerosis múltiple. Medicine.

- . 2011 Abril; 10(75).
- 14 C. Oehninger JAMAAGyFM. Esclerosis Múltiple, Protocolo de tratamiento modificador de la enfermedad. In Rauch M, editor. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. Montevideo: D.Pereira; 2012. p. 162-166.
- 15 Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica Copaxone® (Acetato Glatiramero).
. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf.
- 16 R. Tanasescu CIICCS. Advances in the Treatment of Relapsing -Remitting Multiple Sclerosis.. Biomedical Journal. 2014 Marzo-Abril; 37(2).
- 17 Agency EM. Ficha técnica Tysabri® (Natalizumab)..
.
- 18 Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica Novatrone® (Mitoxantrona).
. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57408/57408_ft.pdf.
- 19 A. de Lorenzo-Pinto CGRGyAAL. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. Medicina Clínica. 2013 Mayo; 140(2).
- 20 Agency EM. Ficha técnica de Gilenya® (fingolimod).
. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.
- 21 Agency EM. Ficha técnica de Aubagio® (Teriflunomida).
. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf.
- 22 Agency EM. Ficha técnica de Tecfidera® (Dimetil Fumarato).
. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf.
- 23 Agency EM. Ficha técnica de MabCampath® (alemtuzumab).
. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf.
- 24 Agency EM. Ficha técnica de MabThera® (Rituximab).
. [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_)

- [_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf](#).
- 25 Porras-Betancour M NOLPÁNQASSSS. Esclerosis Múltiple. Revista Mexicana . Neurociencia. 2007.
- 26 Agency EM. <http://www.ema.europa.eu/>. [Online]. [cited 2015 abril 25. Available from: . http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf.
- 27 Agency EM. Ficha Técnica Betaferon® (Interferón Beta). . http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf.
- 28 Harrison. Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular. In Harrison. Principios de . Medicina Interna. p. 722-723.
- 29 Harrison. In Principios de Medicina Interna. p. 294.
- .
- 30 Harrison. In Principios de Medicina Interna.; 2012. p. 2337.
- .
- 31 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Sistema Español de Farmacovigilancia de . Medicamentos de uso Humano.; 2002.
- 32 Dra. Viviana Domínguez DLC. www.farmacologia.hc.edu.uy. [Online]. [cited 2015 agosto. . Available from: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Interfer%C3%B3n_beta_corregido.pdf.
- 33 JF K. Applied Movement Neurology. [Online]. Available from: www.amn-web.com/documentos/escala_disability_status_scale_kurtzke.pdf.
- 34 J. L. Carretero Ares WBDJMAR. Actualización: Esclerosis Múltiple. MEDIFAM. 2001 . octubre; 11(9).

Agradecimientos

Se agradece al personal médico y no médico de la Policlínica de Esclerosis Múltiple del Centro Neurológico del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, y personal de Registros Médicos por su disposición y colaboración en la realización del presente trabajo.

A la cátedra de Farmacología y Terapéutica, por brindar las herramientas necesarias para el desarrollo satisfactorio del estudio.

Anexo

Tabla 1. Características de la enfermedad Esclerosis Múltiple del estudio transversal.

	Caso1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino
Edad	28	61	50
Fecha de diagnostico	2007	2000	1995
Fecha de inicio	2007	2006	2012
IFNbeta			
Dosis	30 mg im 1 vez por semana	30mg im 1 vez por semana	25 mcg sc 3 veces por semana
EDSS	2	2,5	2,5

im: intra muscular. Sc: sub cutáneo

Tabla 2. Evaluación paraclínica del estudio transversal.

	Caso 1	Caso2	Caso3
Presencia de MAT en RMN de cráneo	No	No	No
Creatininemia	1,2 mg/dl	0,8 mg/dl	0,85 mg/dl
Azoemia	0,8 g/l	0,8 g/l	0,48 g/l
Proteinuria	No	No	No
Hematuria	No	No	No
Cilindros hemáticos	No	No	No
Hemoglobina	14,6	13,5	12,3
Hematocrito	35%	41,1%	34,1%
Plaquetas	131.338	200.000	183.000

Tabla 3. Evaluación clínica transversal.

	CASO 1	CASO2	CASO 3
ANAMNESIS			
Orinas espumosas	No	No	No
Hematuria	No	No	No
Disminución de la Diuresis	No	No	No
Petequias	No	No	No
Sangrados	No	No	No
Anorexia	No	No	No
Alteraciones del sueño	No	No	No
Agresividad	No	No	No
Tendencia al sueño	No	No	No
Vómitos	No	No	No
Hipo	No	No	No
Diarrea	No	No	No
Palidez pajiza de la piel	No	No	No
Hipocoloracion de mucosas	No	No	No
Prurito	No	No	No
Fasiculaciones	No	No	No
Calambres	No	No	No
Parestesias	No	no	No
EXAMEN FISICO			
Estado de hidratación	Normal	Normal	Normal
Edemas	No	No	No
PAS	120 mmHg	No	110 mmHg
PAD	80 mmHg	No	60 mmHg
Petequias	No	No	No
Hematomas	No	No	No

66	M	1978	6,5		sin tratamiento inmunomodulador		1,30	5,4	sd	sd	13	38,6	264000	sd	no.
27	F	2010	sd		sin tratamiento inmunomodulador		sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	no.
61	M	1995	sd		sin tratamiento inmunomodulador		sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd
23	F	2012	sd		sin tratamiento inmunomodulador	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd
49	F	2005	5,5	sd	sin tratamiento inmunomodulador	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	no.
59	F	sd	sd	sd	sin tratamiento inmunomodulador	sd	0,49	13	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd
51	M	2009	sd	sd	sin tratamiento sin tratamiento inmunomodulador	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	no
37	F	2010	3	sd	sin tratamiento inmunomodulador	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	sd	no.
40	F	1993	6,5	sd	sin tratamiento inmunomodulador	sd	0,54	20	no	no	14,4	42	426	no	no

Sd: sin dato

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INTERFERÓN BETA

RETROSPECTIVO

Nº de registro:

Nombre:

Edad Sexo

Fecha de diagnóstico:

EDSS:

Fecha de inicio de tratamiento con interferón:

Tipo de interferón:

Dosis actual:

RNM -Fecha:

- Preciencia de MAT si / no

Fx renal - Fecha:

- Creatininemia _____ mg/dl azoemia _____ g/l

Ex Orina Pu Hu Cilindros hemáticos fecha:

Pu 24 hs fecha:

Hemograma -Fecha:

- Hb _____ Hto % _____ Plt _____

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO DE INTERFERÓN BETA
TRANSVERSAL

Nº de registro

Nombre

Edad Sexo

Fecha de diagnóstico:

EDSS:

Fecha de inicio de tratamiento con interferón:

Tipo de interferón:

Dosis:

Anamnesis

- **Orinas espumosas / Hu / Disminución de diuresis**
- **Petequias / Sangrados**
- **Anorexia / alt sueño / agresividad / tendencia al sueño**
- **Vómitos / Hipo / Diarrea**
- **Palidez pajiza de piel**
- **Hipocoloración de mucosas**
- **Prurito**
- **Fasciculaciones / Calambres / Parestesias**

Examen físico

- **Estado de hidratación**
- **Edemas**
- **PA**
- **Petequias / hematomas**

RNM - Fecha:

- Preciencia de MAT si / no

Fx renal

- Fecha:

- Creatininemia _____ mg/dl azoemia _____ g/l

Ex Orina

Pu

Hu

Cilindros hemáticos

fecha:

Pu 24 hs

fecha:

Hemograma

-Fecha:

- Hb _____ Hto % _____ Plt _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado Sr/Sra:

Le queremos invitar a participar en un proyecto de investigación llamado “Evaluación de los efectos adversos Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en el tratamiento con Interferón beta, en pacientes con Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” durante abril-octubre de 2015”.

Los responsables del proyecto son: las estudiantes de grado de Medicina Carola Alfaro, Clara Dibarboure, Carolina Seijo, Mariana Tognola, Florencia Viturera y la tutora Dra. Leticia Cuñetti.

El objetivo de este estudio es evaluar la presencia de Síndrome nefrótico y Microangiopatía Trombótica en los pacientes tratados con Interferón β en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple que se atienden en la Policlínica de Esclerosis Múltiple en el Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela”.

En el año 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta sobre la aparición de casos de síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica en relación al uso de interferones beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Debido a esta alerta y sabiendo que actualmente hay varios reportes publicados en todo el mundo sobre la aparición de estos efectos adversos y el uso de interferón, decidimos realizar una investigación en nuestra población.

Creemos que una investigación sobre esto aportará en la generación de nuevos conocimientos sobre el Interferon Beta y ayudará a tener un mejor control del mismo y mejorar la calidad del tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

El síndrome Nefrótico es la manifestación corporal de la afectación en las unidades de filtrado del riñón. Hay muchas causas posibles, una es el uso de determinados fármacos.

Las Microangiopatía Trombótica (MAT) son un grupo de enfermedades de la sangre que implican un mal funcionamiento de la pared de los vasos sanguíneos y se caracterizan por: baja

cantidad de células “trombocitos”, baja cantidad de “células rojas”, células rojas con una forma distinta a la normal y un aumento de las células “reticulocitos” y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH).

Hay varias causas posibles para las MAT, una puede estar asociada a determinados fármacos.

A usted le pedimos que participe porque tiene un diagnóstico hecho de Esclerosis Múltiple y como tratamiento utiliza el Interferon Beta.

Si usted acepta participar, se le realizará una extracción de sangre para realizar dos estudios: función renal y hemograma. También un examen de orina que sólo requiere obtener una muestra de la orina en frasco estéril. Para ello usted deberá dirigirse en la fecha y hora estipulada por el Laboratorio de análisis clínicos del Hospital de clínicas y ellos obtendrán las muestras.

Con el examen de función renal valoramos la función de los riñones, con el examen de orinal podemos valorar si pierde proteínas y/o sangre por la orina. Con el hemograma veremos la cantidad de células rojas y células blancas de su sangre.

Tanto la sangre como la orina se utilizarán solo para los exámenes antes mencionados, en el caso de que sobre será destruido. No se utilizará en otros estudios. Todos sus datos serán manejados de forma anónima y confidencial en el estudio.

El riesgo por la extracción de sangre es la formación de un moretón. El riesgo de dar una muestra de orina es nulo.

Además, le pedimos permiso para revisar su Historia Clínica y extraer los siguientes datos desde la fecha de última consulta hasta un año atrás: Examen de orina, Función renal y Hemograma (en caso de que se haya realizado alguno de estos estudios y esté documentado en la Historia Clínica). No obtendremos más datos de la misma, y los datos obtenidos serán tratados de forma anónima y confidencial.

Con los resultados obtenidos, podremos valorar si existe alguna anomalía en estos estudios y usted será comunicado sobre las mismas a la brevedad (si es que las tiene), pudiendo beneficiarse, tanto en la resolución de estas anomalías como también en el control adecuado del tratamiento que usted recibe.

Usted no recibirá ningún beneficio económico por participar en este estudio. Los investigadores tampoco recibirán ningún beneficio económico por realizar este estudio.

Si en cualquier momento decide retirarse del estudio puede hacerlo sin que esto afecte en ningún modo su asistencia en el Hospital de Clínicas.

Si usted, luego de haber leído y haber sido informado de todo lo que respecta a la investigación “Estudio de los efectos adversos Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en el tratamiento con Interferón beta, en pacientes con Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” durante abril-octubre de 2015”; sabiendo que se le realizará una extracción de sangre y un examen de orina, que se usarán datos de su Historia Clínica y que se puede retirar cuando quiera del estudio sin que esto implique cambios en su asistencia en el Hospital de Clínicas “” Dr. Manuel Quintela”; esta de acuerdo a participar en la investigación, le pedimos su firma.

Fecha_____

Firma del autorizante_____

Firma del Investigador_____

Proyecto de protocolo de Screening para Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica en uso de Interferón Beta para el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Destinado a: Personal de Salud de centros de atención de pacientes con Esclerosis Múltiple

A todo paciente con diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple en tratamiento con Interferón Beta, deberá evaluar la presencia de Síndrome Nefrótico y Microangiopatía Trombótica mediante la determinación de:

- 1) **Hemograma:** en búsqueda de Anemia y Plaquetopenia como elementos de Microangiopatía Trombótica
- 2) **Función Renal:** evaluar valores de Creatininemia y Azoemia
- 3) **Examen de Orina:** en búsqueda de Proteinuria, Cilindros Hemáticos y Hemoglobinuria como elementos de Síndrome Nefrótico.
- 4) **Anamnesis y Examen físico:** en búsqueda de:
 - ✓ Orinas espumosas / Hematuria / Disminución de la diuresis
 - ✓ Petequias / Sangrados
 - ✓ Anorexia / alteraciones del sueño / agresividad / tendencia al sueño
 - ✓ Vómitos / Hipo / Diarrea
 - ✓ Palidez pajiza de piel
 - ✓ Hipocoloración de mucosas
 - ✓ Prurito
 - ✓ Fasciculaciones / Calambres / Parestesias
 - ✓ Estado de hidratación
 - ✓ Edemas
 - ✓ Presión Arterial
 - ✓ Petequias / hematomas

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke (33)

critérios de puntuación

Escala Funcional (FS) Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia. +. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.

- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

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

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).
Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga o 1. función normal. o 2. ligero titubeo, urgencia o retención. o 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente. o 4. incontinencia < semanal. o 5. incontinencia > semanal. o 6. incontinencia diaria. o 7. catéter vesical.
- Intestino o 1. función normal. o 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia. o 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia. o 4. incontinencia < semanal. o 5. incontinencia > semanal pero no a diario. o 6. ningún control intestinal. o 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.

- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo 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= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una 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= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una 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; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. 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; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. 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= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para 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 cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. 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.