

Discapacidad física en la práctica clínica diaria en pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta-1b

Physical disability in daily clinical practice in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b

Jairo Pareja A, Martín Torres Z, Edgar Castillo T, Pedro Covo C, Marco Fidel Berrocal R, Luis Polo V, Rodrigo Zequeira C, Julio González S, Diana Guzmán A, Rolf Alwers C.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica discapacitante del sistema nervioso central más frecuente en adultos jóvenes y se caracteriza por la acumulación de grados variables de discapacidad física.

OBJETIVOS: determinar la progresión de discapacidad física en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple tratados con interferón beta-1b. Establecer adherencia al tratamiento y seguridad.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional realizado en 9 centros neurológicos de la Costa Atlántica Colombiana en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), secundaria progresiva (EMSP) o síndrome clínicamente aislado (SCA) tratados con interferón beta-1b. Se determinó la discapacidad física mediante 5 evaluaciones clínicas por medio de la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke.

RESULTADOS: se incluyeron 83 pacientes, media de edad de 43,4 años (61,5% mujeres). 71,1% de pacientes diagnosticados con EMRR, 20,1% EMSP y 4,8% SCA. La media en la escala EDSS permaneció inferior a 4 (inicial 3,7 y final 3,5, $p=0.712$). No se encontraron diferencias entre los puntajes iniciales, ni a 24 meses de observación en pacientes con EMRR (media 3,7 vs 3,4 $p=0.424$) ni en el grupo EMSP (media 4,0 vs 4,2, $p=0.660$). Se presentaron 17 suspensiones de tratamiento. 8,4% de los pacientes presentaron eventos adversos, 4 fueron catalogados como serios. Se registraron 2 muertes.

CONCLUSIÓN: el estado funcional de los pacientes con EM tratados con interferón beta-1b permaneció estable sin presentar cambios significativos, en pacientes con EMRR y EMSP.

PALABRAS CLAVES. Discapacidad física, Esclerosis múltiple remitente recurrente, Esclerosis Múltiple Progresiva Crónica, Estudios Retrospectivos, Evaluación de la discapacidad, Interferón Beta (DeCS).

(Jairo Pareja A, Martín Torres Z, Edgar Castillo T, Pedro Covo C, Marco Fidel Berrocal R, Julio Gonzalez S, Luis Polo V, Rodrigo Zequeira C, Diana Guzmán A, Rolf Alwers C. Discapacidad física en la práctica clínica diaria en pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta-1b. Acta Neurol Colomb 2013;29:87-94).

Recibido: 17/10/12. Revisado: 13/11/12. Aceptado: 05/12/12.

Jairo Pareja Ángel. Neurólogo y Neurofisiólogo del Hospital Universitario del Caribe y del Hospital Naval. **Martín Torres Zambrano.** Neurólogo y Neurofisiólogo. Centro Colombiano Epilepsia y Enfermedades Neurológicas (FIRE). Cartagena. **Edgar Castillo Tamara.** Neurólogo y Neurofisiólogo. Hospital Naval. **Pedro Covo Torres.** Jefe del Programa de Residencia de Neurología Universidad del Sinú. **Neurólogo y Neurofisiólogo del Hospital Naval.** **Marco Berrocal Revueltas.** Neurólogo y Neurofisiólogo del Hospital Naval. **Luis Polo Verbel.** Neurólogo y Neurofisiólogo. Coordinador del Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas (FIRE). **Rodrigo Zequeira C, Julio González S., Diana Guzmán A., Rolf Alwers.**

Correspondencia: pcovot2002@yahoo.com

Artículo original

SUMMARY

INTRODUCTION: multiple sclerosis is the most disabling chronic disease affecting the central nervous system in young adults and characterized by the accumulation of physical disability varying degrees.

OBJECTIVES: determine the progression of physical disability in patients diagnosed with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. To establish adherence to treatment and safety.

MATERIALS AND METHODS: observational study carried out at 9 neurological centers from the Atlantic Coast of Colombia with patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) or clinically isolated syndrome (CIS) treated with interferon beta-1b. Physical disability was measured with 5 clinical evaluations with Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS).

RESULTS: 83 patients, mean age of 43.4 years (61.5% women). 71.1% of patients had RRMS, 20.1% SPMS and 4.8% CIS. Mean EDSS score remained under 4 (initial 3.7, final 3.5, $p=0.712$). No differences were found between initial scores and scores after 24 months of observation in patients with RRMS (mean, 3.7 vs 3.4, $p=0.424$) or SPMS group (mean, 4.0 vs 4.2, $p=0.660$). 17 treatment interruptions occurred. 8.4% of patients experienced adverse events, 4 classified as serious. 2 fatal cases occurred.

CONCLUSION: the functional status of patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b remained stable without significant changes present in patients with RRMS and SPMS.

KEY WORDS: Chronic Progressive Multiple Sclerosis, Disability Evaluation, Interferon Beta, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Retrospective Studies (MeSH).

(Jairo Pareja A, Martín Torres Z, Edgar Castillo T, Pedro Covo C, Marco Fidel Berrocal R, Julio Gonzalez S, Luis Polo V, Rodrigo Zequeira C, Diana Guzmán A, Rolf Alwers C. Physical disability in daily clinical practice in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. Acta Neurol Colomb 2013;29:87-94).

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica de curso clínico prolongado, variable y frecuentemente impredecible (1). Se caracteriza por la sucesiva ocurrencia de focos de desmielinización diseminados en la sustancia blanca del sistema nervioso central. La remisión y exacerbación alternante de las lesiones multifocales evidenciadas en la clínica de la enfermedad constituyen uno de los soportes diagnósticos.

Aunque no existe mucha información sobre la prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica (2,3). Se ha estimado para Colombia, en diversos estudios y con metodología variable, una prevalencia que oscila entre 1.5 y 5 casos por 100.000 habitantes (3-6), que está dentro de los valores descritos para Latinoamérica por Risco y colaboradores (0.75 - 21.5 casos por 100.000 habitantes) (7).

La EM es la más frecuente enfermedad crónica discapacitante del sistema nervioso central en adultos jóvenes (8). La medición de la discapacidad física por medio de la escala expandida del estado de discapacidad (EDDS) o escala de Kurtzke, permite evaluar el grado de limitación funcional que el paciente experimenta en un momento dado de su enfermedad (9), así como la acumulación de la misma (10-12).

Diversos estudios han descrito el curso de la enfermedad en cohortes observadas por periodos prolongados (11, 13-15). Diversos factores raciales, clínicos, paraclínicos, terapéuticos y poblacionales pueden afectar su desarrollo (14-17). Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) se introdujeron en los años 90. En general se asocian con una reducción aproximada del 20 al 30% en el riesgo de presentar recaídas en pacientes con EM establecida (18-21) y pueden retardar la aparición de nuevos brotes en pacientes que han presentado un primer episodio. Así mismo retardan la aparición de la enfermedad clínicamente definida en pacientes con un primer evento desmielinizante sugestivo de la enfermedad y al menos en los primeros años, la progresión de la discapacidad (22-25). Sus efectos a más largo plazo son menos evidentes, en especial su impacto sobre la progresión de la discapacidad física (26,27). Prevenir la progresión de la discapacidad física es uno de los principales objetivos terapéuticos en esta enfermedad (28).

En Colombia no hay información sobre la evolución de la discapacidad física tanto en pacientes no tratados como en aquellos que han recibido TME en forma de interferón beta o acetato de glatiramer. Conocer el comportamiento de la discapacidad física en una comunidad de pacientes con EM es

importante para evaluar el futuro impacto de los tratamientos farmacológicos en la población.

Se reportan los resultados de un seguimiento a corto plazo (2 años) de un grupo de pacientes con EM remitente recidivante (EMRR), EM secundaria progresiva (EMSP) y síndrome desmielinizante aislado (síndrome clínicamente aislado– SCA) que eran tratados con interferón beta-1b en diversas prácticas clínicas de la región de la Costa Atlántica de Colombia. Se busca conocer el comportamiento de la progresión de la discapacidad física y también seguridad y la adherencia al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCA, EMRR y EMSP que estaban en tratamiento con interferón beta-1b en 9 centros de la Costa Atlántica de Colombia (Barranquilla, Cartagena y Sincelejo). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de EMPP o que presentaran alguna contraindicación para el uso del producto. Se revisaron las historias clínicas, en busca de datos como la progresión de la discapacidad física, la frecuencia de presentación de las recaídas, la seguridad y la adherencia al interferón beta-1b en pacientes tratados para las variedades descritas de EM. Se estableció la progresión de la discapacidad física utilizando la escala EDSS (9). La determinación del puntaje se realizó en lapsos semestrales durante un periodo de seguimiento de 24 meses en total. Los efectos adversos (EA) se clasifican en serio y no serio, según la intensidad de las manifestaciones clínicas y su desenlace.

Se establecieron frecuencias y porcentajes para las variables sexo, raza, condición de fumador, tipo de EM actual, enfermedades concomitantes; media aritmética, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos y variabilidad para las variables de tipo cuantitativo: estatura, peso y edad. Prueba t-Student entre el puntaje EDSS inicial y el correspondiente a la última visita para observar las posibles diferencias entre estos dos; ANOVA para observar las diferencias intra e inter-grupos entre los puntajes de todas las visitas y prueba chi-cuadrado (X²) para determinar posibles relaciones entre los puntajes EDSS y las variables de tipo cualitativo de interés como raza, sexo, tipo de EM.

Según los fundamentos del consentimiento informado los cuales están contemplados en la Constitución Política de Colombia de 1.991 y el Decálogo de Derechos de los Pacientes aprobado por la Asociación Médica Mundial en Lisboa, 1.981; se tomaron consentimientos informados acerca del seguimiento de sus historias clínicas, de forma verbal al momento de la consulta médica.

RESULTADOS

Entre julio de 2007 y enero de 2009 se reclutaron 83 pacientes en las ciudades de Sincelejo, Cartagena y Barranquilla. El periodo de observación terminó en enero de 2011. De los 83 pacientes incluidos en el análisis, 51 (63.7%) correspondían al género femenino y 60 (57.1%) tenían diagnóstico de EMRR. La mediana de edad en el género femenino fue de 45.7, con un rango de 16 a 64 años; para el género masculino fue de 43.5, con un rango de 17 a 60 años. La mayoría de los pacientes no presentaba enfermedades concomitantes relacionadas con EM al iniciar el estudio (80.7%, n=67) (Tabla 1).

Evaluación de la discapacidad y progresión de la enfermedad

Se realizaron 5 revisiones de la historia clínica durante un lapso de dos años, cada seis meses: visita inicial y 4 visitas posteriores a los 6, 12, 18 y 24 meses (Figura 1). Dentro de este tiempo se determinó la progresión de la discapacidad física mediante la escala EDSS, recaídas, los cambios en el tratamiento, la evaluación cualitativa en cuanto a percepción de eficacia y tolerabilidad y el desarrollo de eventos o reacciones adversas.

Para el análisis de la progresión de la discapacidad se tomaron los datos de 66 pacientes. De estos se encontraron 4 en los cuales si bien no hubo discontinuación, no presentaban registro de Puntaje EDSS en las historias clínicas consultadas a los 24 meses (N = 62). Para evaluar si existían diferencias significativas entre los puntajes EDSS de las visitas realizadas en el transcurso del estudio se aplicó una prueba t-student, a través de la cual se comprobó el supuesto de que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre estos valores (p=0.712). Aunque los datos de la media son muy similares

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES (N= 83).

	Media	Desv. Est.	
Rango			
Edad (años)	43.35	12.96	16- 72
Peso (Kg)	64.21	12.58	39-93
Estatura (cm)	162.94	7.92	143-188
Raza del paciente			
	n	%	
Raza Blanca	30	36.14	
Raza Negra	16	19.28	
Raza Mestiza	34	40.96	
Género del paciente			
Femenino	51	61.45	
Masculino	24	28.92	
Enfermedades concomitantes no relacionadas con esclerosis múltiple			
No presentan	67	80.72	
Enfermedad coronaria	3	3.61	
Enfermedades dermatológicas	2	2.41	
Sistema vascular	2	2.41	
Sistema nervioso	2	2.41	
Tejido conectivo	1	1.20	
Otras	6	7.20	
Tipo de esclerosis múltiple			
Remitente recidivante (EMRR)	59	71.08	
Secundaria progresiva (EMSP)	17	20.48	
Síndrome clínicamente aislado (SCA)	4	4.82	
No especificada	2	2.41	

en las visitas, los valores de la mediana aumentan inicialmente y permanecen estables a lo largo de las observaciones, lo cual puede indicar que si bien los valores de los puntajes aumentaron no fueron lo suficientemente influyentes como para alterar los valores de la media de todo el grupo (Figura 2 y 3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media intragrupos de los puntajes EDSS a lo largo de los seguimientos (EMRR $p=0.424$; EMSP $p=0.660$).

Adherencia. De los 83 pacientes reclutados en la visita inicial, se presentaron 17 suspensiones. La mayoría por motivos de cambio de médico tratante y/o ciudad; 2 de ellos corresponden a fallecimientos.

Seguridad. En este estudio un total de 7 pacientes (8.4%) reportaron al menos un EA, 4 de ellos catalogados como serios. Sólo uno de los EA no serio (inflamación en el sitio de punción) se relacionó con el uso de interferón beta-1b. De los EA presentados, $n=2$ requirieron hospitalización y $n=2$ casos fueron fatales. Los 2 casos fatales que se presentaron antes de 12 meses de observación correspondieron a 2 mujeres con estados avanzados de la enfermedad (EDSS de 9 y 8 respectivamente); por causas de hemorragia de vías digestivas altas y un estado séptico asociado y por complicaciones múltiples de la enfermedad y un estado de coma asociado. Los otros 2 EA serios correspondieron a escaras sobreinfectadas y anemia severa y recaída que requirió hospitalización prolongada.

Satisfacción. Los niveles de satisfacción en cuanto a eficacia y tolerabilidad fueron, en su mayoría, calificados como “muy satisfecho” o “satisfecho”, lo cual guarda relación con la ausencia de suspensiones por percepción de falta de eficacia o no tolerabilidad del producto. En cuanto a tolerabilidad del producto, la satisfacción de los pacientes estuvo entre 50.5 y 74.3% a lo largo del seguimiento y la insatisfacción apenas entre 1 y 3.8%. En cuanto a la eficacia, la satisfacción estuvo entre 59% y 74.3% y la insatisfacción, entre 1% y 2,9%.

DISCUSIÓN

Este estudio reporta que el estado funcional determinado con la escala EDSS no presentó cambios significativos, tanto en pacientes con EMRR como con EMSP. La media de los valores registrados permaneció por debajo de 4 durante este periodo para todo el grupo de pacientes y en aquellos con EMRR, lo que equivale a un estado funcional en el que los pacientes permanecen completamente ambulatorios y sin ayuda para caminar pero con discapacidad moderada (9). El subgrupo EMSP

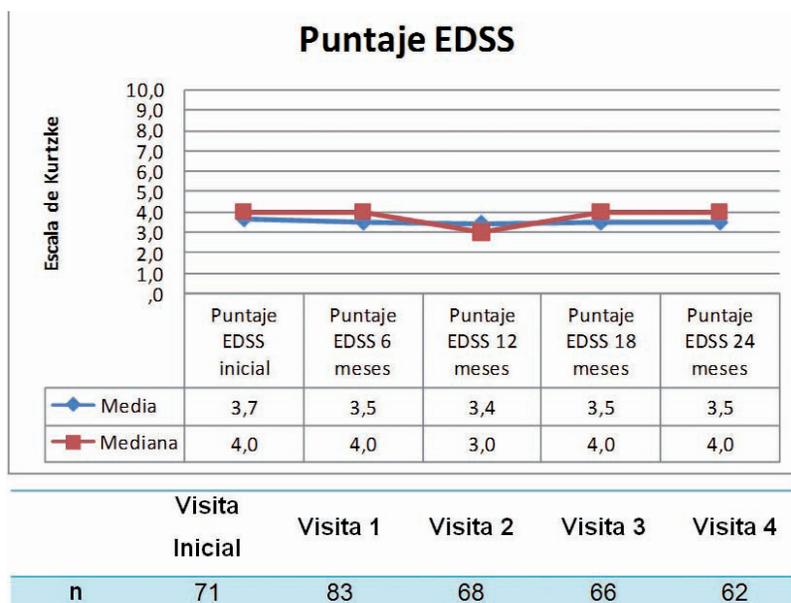


FIGURA 1.

PUNTAJE EDSS PARA TODO EL GRUPO DE PACIENTES, SEGÚN VISITAS

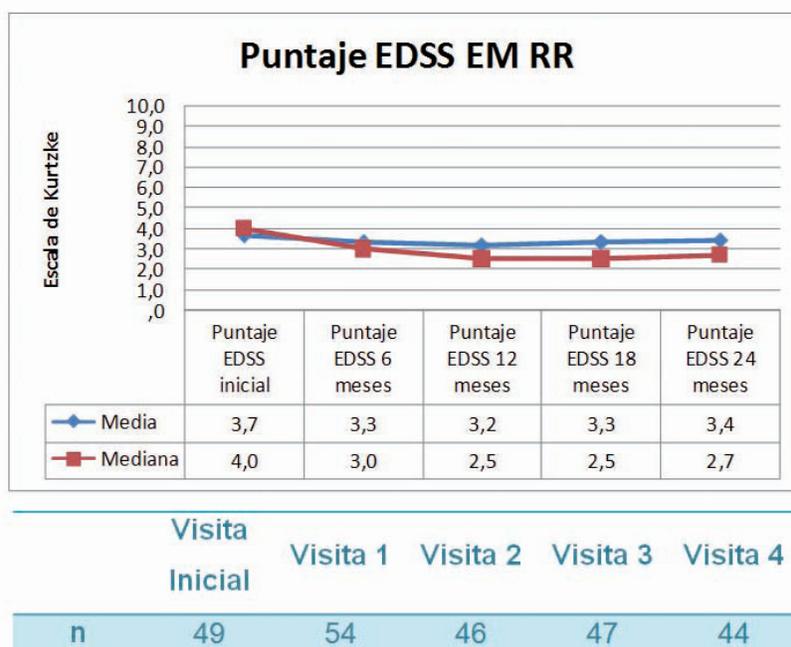


FIGURA 2.

PUNTAJE EDSS EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON EMRR

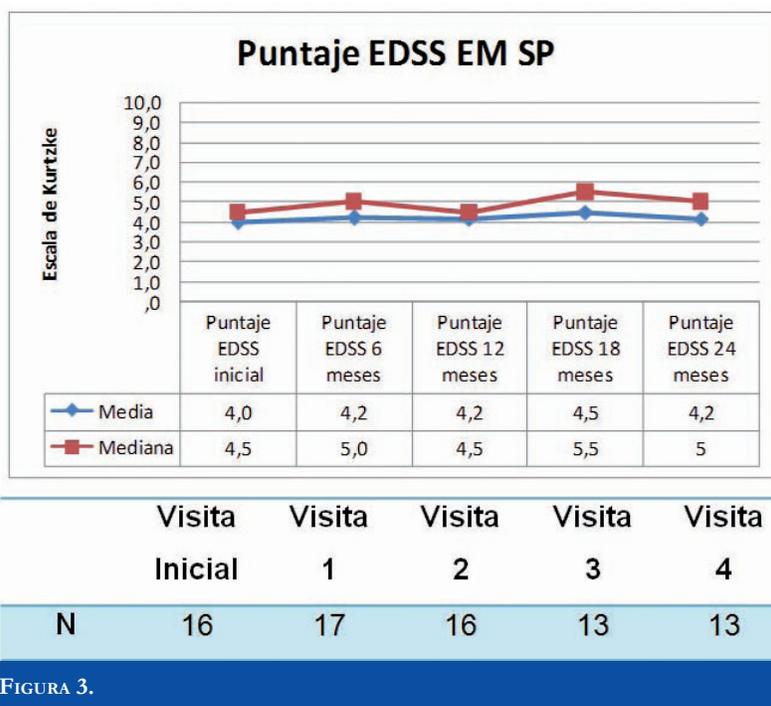


FIGURA 3.

PUNTAJE EDSS EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON EMSP

tuvo un puntaje algo mayor, reflejo de una ligera mayor limitación de las actividades diarias y un cuadro clínico muy estable, dado por la ausencia de recaídas clínicas.

En el seguimiento a 10 años del estudio en el condado de Olmsted se observó poco cambio en el puntaje EDSS: oscilando entre -0.5 a 0.5 o bien de 1 a 2 puntos. En el subgrupo EMRR el cambio varió 0.2 puntos a 2 años, similar al observado en nuestra cohorte (11).

En este grupo, con menos pacientes y menor seguimiento no sería de esperar un cambio perceptible en la escala EDSS a corto plazo, si bien el promedio del puntaje ya es superior a 3.

Otro estudio llevado a cabo en Canadá, analizó la progresión de la discapacidad (15). Los autores encontraron que la media para una progresión hasta un EDSS de 6.0 fue de 27.9 años. Por ello, el hecho que nuestra cohorte no haya progresado rápidamente en 2 años después de estar en un EDSS mayor de 3 desde el comienzo de la observación puede ser un hallazgo favorable, independientemente del tratamiento recibido.

En un estudio reciente del grupo de British Columbia, en el cual se evaluaron la exposición a interferones beta y la progresión de la discapacidad en pacientes con EMRR no se encontró asociación con una reducción en la progresión de la discapacidad (29). Según Marrie y cols. en el registro NARCOMS, en el sentido que la acumulación de la discapacidad fuera mayor en población afroamericana que en población caucásica (16), una situación que pudiera reflejarse parcialmente en nuestro medio, especialmente en las áreas costeras.

Es llamativo el muy bajo reporte de EA ya que algunas manifestaciones como el síndrome pseudo-gripal y las reacciones en el sitio de inyección son comunes en los pacientes que utilizan el interferón beta-1b (18).

Este estudio tiene algunas limitaciones. Los pacientes incluidos solo representan a una parte de la población colombiana, correspondiente a la Costa Atlántica de Colombia tratados con un solo tipo de medicamento inmunomodulador. El tamaño del grupo y el periodo de observación relativamente corto son una limitante para poder evaluar cambios en la progresión de la discapacidad (1,8,15).

También se ha señalado que la escala EDSS tiene limitaciones para evaluar la progresión de la discapacidad a largo plazo, pues es menos confiable en los rangos inferiores (1.0 a 3.5) (11), es inherentemente subjetiva y no evalúa otras variables como el deterioro cognitivo (10). Por este motivo se han explorado otras alternativas para evaluar la discapacidad. Entre ellas se cita la “Escala Funcional Compuesta para la Esclerosis Múltiple” (Multiple Sclerosis Functional Composite – MSFC) como una alternativa viable (10,12,30,31). La determinación de desenlaces que midan el desempeño cognitivo, la función de los brazos y de las piernas (30). Por las consideraciones hechas los resultados aquí presentados no son necesariamente generalizables a toda la población colombiana afectada de EM y en particular no lo son a poblaciones con características socio demográficas diferentes o que han recibido otras terapias.

Es necesario diseñar estudios con mayor número de pacientes y con un periodo de seguimiento más largo para poder establecer claramente el comportamiento de la enfermedad en cuanto a la progresión de la discapacidad física, tanto sin tratamiento como bajo terapia con los agentes inmunomoduladores establecidos y las nuevas terapias orales y parenterales disponibles.

Agradecimientos

Rubiela Suárez, monitora clínica del estudio, Bayer S.A., Bogotá, Colombia.

Random Foundation, Bogotá, Colombia. Estudio patrocinado por Bayer S.A., Carrera 58 No. 10-76, Bogotá, Colombia. Registro 2007/01538

Bayer tuvo acceso a la base de datos del estudio. Todos los autores responden por el diseño y contenido del estudio y han intervenido en el análisis y elaboración del manuscrito final.

Random Foundation estuvo a cargo del levantamiento de la base de datos, análisis estadístico de datos y elaboración del manuscrito inicial.

REFERENCIAS

1. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years

in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004; 62: 601-606

2. Cristiano E, Patrucco L, Rojas I. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1273-1278.

3. Melcon MO, Melcon CM, Bartoloni L, et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *MultScler* 2012; publicado en línea el 4 de abril de 2012. DOI: 10.1177/1352458512441985. Consultado el 28 de mayo de 2012.

4. Luetic G. MS in Latin America. *Int MS J* 2008; 15: 6-11.

5. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Revista de Neurología* 2000; 31: 1101-1103.

6. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 33-38.

7. Risco J, Maldonado H, Luna L, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *MultScler* 2011; 17 (9): 1055-1059.

8. Confavreux Ch, Vukusik S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.

9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.

10. Cohen JA, Reingold SC, Polman Ch H, et al. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012; 11: 467-76.

11. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 51- 59.

12. Rudick R, Antel J, Confavreux Ch, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379-382.

13. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914- 1929.

14. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1246-1252.

15. TREMLETT H, PATY D, DEVONSHIRE V. Disability progression in multiple sclerosis is lower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-177.

16. MARRIE RA, CUTTER G, TYRY T, ET AL. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology* 2006; 66: 1235-1240.

-
17. RUDICK RA, STUART WH, CALABRESI PA, ET AL. Natalizumab plus interferon beta-1 a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
18. GIOVANNONI G, SOUTHAM E, WAUBANT E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *MultScler* 2011; publicado en línea el 16 de enero de 2012. DOI: 10.1177/1352458511433302. Consultado el 28 de mayo de 2012
19. RICE GP, INCORVAIA B, MUNARI L, ET AL. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* 2001; CD 002002.
20. FILIPPINI G, MUNARI L, INCORVAIA B, ET AL. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545- 552.
21. SCOLDING NJ. Long-term beta interferon in MS: safe, but what effect on disability? *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2010; 81: 825-826.
22. COMI G, FILIPPI M, BARKHOFF F, ET AL. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82
23. KAPPOS L, FREEDMANN MS, POLMAN, ET AL, FOR THE BENEFIT STUDY GROUP. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-97.
24. COMI G, MARTINELLI V, RODEGHER M, ET AL, FOR THE PRECISE STUDY GROUP. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
25. COMI G, DE STEFANO N, FREEDMAN MS, ET AL. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta 1-a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41
26. KAPPOS L, FREEDMAN MS, POLMANCH, ET AL, FOR THE BENEFIT STUDY GROUP. Long-term effect of early treatment with interferon beta 1-b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987-97.
27. KINKEL RP, KOLLMANC, O'CONNOR P, ET AL. IM interferon beta-1 a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678-84.
28. EBERS GC, HEIGENHAUSER L, DAUMER M, ET AL. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 2008; 71: 624-631.
29. SHIRANI A, ZHAO Y, EHSANUL KARIM M, ET AL. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308(3):247-256.
30. POLMANCH, RUDICK RA. The Multiple Sclerosis Functional Composite: A clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010; 74(Suppl 3): S8-S15.
31. CARRÁ A, MACÍAS-ISLAS MA, GABBAI AA, Y COLS. Optimización de resultados en la esclerosis múltiple: consenso para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(6):349-360.