



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

**Incidencia de la linfopenia en pacientes
con Esclerosis Múltiple
en tratamiento con Interferón beta**

Autora: Raquel Castillo Ferrero

Tutor: Agustín Mayo Iscar

Cotutora: María José Neri Crespo



RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple se trata de una enfermedad crónica del sistema nervioso central de la cual se desconoce su causa. Se caracteriza por inflamación, desmielinización y cicatrización del tejido nervioso. Desde un punto de vista patológico, se trata de una enfermedad autoinmune en la que se produce un ataque inmunológico a la vaina de mielina que recubre los axones de las neuronas del sistema nervioso central.

Actualmente, existen fármacos capaces de modificar la evolución natural de la enfermedad. Los interferones beta pertenecen a este grupo de fármacos. Sin embargo, existen distintos efectos secundarios como la aparición de cuadro pseudogripal, aumento de las transaminasas hepáticas y disminuciones de las células de la sangre. Entre estas alteraciones existe evidencia de una disminución en el recuento de los linfocitos absolutos dando lugar a la existencia de linfopenia.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal retrospectivo de los resultados analíticos obtenidos entre 2014 y 2017 de una muestra de 34 pacientes en tratamiento con interferón beta, en concreto con los fármacos Avonex® y Rebif®.

Resultados: Se observó que la incidencia de linfopenia en la muestra tras la administración de los tratamientos fue de 29.4%. Por otro lado, tras la administración de los tratamientos, un 17,6% de los pacientes que recibieron Avonex® presentan linfopenia frente al 41.2% de casos entre los que recibieron Rebif®. La variable que fue capaz de explicar mejor la aparición de linfopenia fue el nivel de linfocitos en la analítica previa a la administración del tratamiento ($p < 0.05$). Cuando esta variable es incluida en la modelización de la aparición de linfopenia ninguna otra variable aparece con significación estadística.

Conclusiones: Por tanto, existe una relación entre los valores de linfocitos absolutos en el momento de administración del fármaco y los casos de linfopenia.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Interferón beta, Efectos adversos, Linfopenia



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| <i>INTRODUCCIÓN</i> | <i>1</i> |
| <i>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</i> | <i>4</i> |
| <i>METODOLOGÍA</i> | <i>5</i> |
| <i>RESULTADOS</i> | <i>9</i> |
| <i>DISCUSIÓN E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA</i> | <i>14</i> |
| <i>CONCLUSIONES</i> | <i>16</i> |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | <i>17</i> |
| <i>ANEXOS</i> | <i>18</i> |



INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica crónica que consiste en la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca en las que destaca una pérdida de mielina (desmielinización) y un grado variable de destrucción axonal.¹

Se considera la primera causa de discapacidad de origen neurológico no traumática entre los adultos jóvenes. Afecta predominantemente a personas de entre 20 y 40 años siendo su incidencia mayor entre las mujeres.²

El estudio de los mecanismos que producen las lesiones del tejido nervioso en la Esclerosis Múltiple es de gran importancia para conocer la causa de la enfermedad y para el desarrollo de tratamientos. Actualmente, la causa se desconoce a pesar de existir unos síntomas bien definidos y estudiados.

La hipótesis más aceptada es que la Esclerosis Múltiple es el resultado de la suma de una determinada predisposición genética y un factor ambiental desconocido que originan una gran variedad de alteraciones en la respuesta inmunitaria. Estas alteraciones son las causantes de la inflamación existente en las lesiones de EM.

En los estudios de lesiones agudas de Esclerosis Múltiple se han encontrado: células T colaboradoras (CD4+), células B activadas y en la mielina encontramos antígenos proteicos: Proteína Básica de Mielina (PBM), Glicoproteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOG) y Proteína Proteolipídica (PLP).

La predisposición genética combinada con el factor ambiental desconocido activan las células inmunitarias de la infancia, células T autorreactivas. Estas células se mantienen en estado latente entre 10 y 20 años, al cabo de esos años son reactivados por un factor sistémico o local que puede ser una infección viral, el puerperio...que produce una reactividad celular T y B contra determinados antígenos que comparten la mielina y ciertos agentes infecciosos (PBM y CNPasa) que desencadenan la respuesta inmunológica.

Las células T CD4 colaboradoras tipo 1 (Th1) producen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que favorecen la proliferación de células T e inducen el reclutamiento de otras células inmunitarias poniendo en marcha la inflamación.



Los linfocitos T colaboradores tipo II (Th2) y las células T reguladoras liberan citocinas antiinflamatorias. De este modo se produce un equilibrio entre las células T proinflamatorias y las antiinflamatorias. A pesar de ello, durante la respuesta inmunitaria existe una mayor actividad de las células T proinflamatorias.³

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad hoy en día incurable. Sin embargo, la aparición de los llamados fármacos “inmunomoduladores” ha proporcionado la modificación en el curso de la enfermedad. Dentro de los fármacos inmunomoduladores utilizados actualmente para tratar la Esclerosis Múltiple, se encuentran los interferones. Existen tres tipos de interferones: alfa (INF α), beta (INF β) y gamma (INF γ) producidos de forma natural por leucocitos, fibroblastos y linfocitos T, respectivamente, en respuesta a estímulos como virus o indicadores bioquímicos de infección vírica. Los interferones son citoquinas con acciones antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. ⁴

La base neuroinmunológica para el empleo de los interferones beta en la Esclerosis Múltiple se debió a la creencia de que la enfermedad podía estar causada por una infección viral persistente o latente del SNC en personas con un sistema inmunitario alterado y al hecho de que los interferones poseen actividad antiviral e inmunomoduladora.

El mecanismo de acción de los IFN beta en la Esclerosis Múltiple sigue siendo básicamente desconocido. Entre las posibles acciones beneficiosas inhibe la adhesión al endotelio y la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica (evitando su penetración en el SNC), inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los linfocitos Th1 y promueve la producción de citocinas antiinflamatorias por los linfocitos Th2. También podría regular la presentación antígeno mediante la regulación a la baja de la expresión de moléculas de HLA clase II.

Por otra parte, se ha sugerido una participación vírica en la etiopatogenia de la EM, por lo que la acción antiviral del IFN β es otro posible mecanismo de acción.⁵

En la actualidad, hay tres productos autorizados con interferón β como principio activo: Betaferón®, Avonex® y Rebif®. Los tres productos poseen algunas características diferentes entre sí: Avonex® y Rebif® tienen como principio activo el IFN β -1a, mientras que el principio activo de Betaferón® es el IFN β -1b.



Los principales efectos secundarios descritos asociados a la administración de IFN β son la aparición de cuadros pseudogripales, fiebre, mialgias o artralgias, fatiga, cefalea, reacción en el lugar de inyección y alteraciones hematológicas entre las cuales se encuentra leucopenia, linfopenia y trombocitopenia.⁶

Se habla de linfopenia cuando el número absoluto de linfocitos en sangre se encuentra por debajo del rango esperable para la edad. En general en adultos se habla de linfopenia cuando hay menos de $1,0 \times 10^9/l$ linfocitos. Aproximadamente el 80% de los linfocitos en sangre del adulto son células T, de los cuales dos tercios son CD4 positivos, de modo que en la mayor parte de los casos hallados de linfopenia, lo que existe es una disminución de este subgrupo.⁷

Se informó de la existencia de linfopenia en dos estudios: IFNB MS Group 1993⁸ y The PRISMS 1998⁹. Posteriormente, en la revisión realizada en el 2001⁵ se detectaron casos de linfopenia en 618 participantes del estudio (51%) de los cuales el 27% recibían tratamiento con interferón beta y el 14% restante recibía placebo. Por tanto existía una evidencia de un riesgo significativamente mayor para los participantes tratados.



JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La existencia de efectos adversos durante el tratamiento con interferón beta en pacientes con Esclerosis Múltiple puede ser motivo de cambio del tratamiento. “Los pacientes que inician una medicación que causa efectos adversos significativos clínicos o analíticos son candidatos a su sustitución por otro fármaco de distinto grupo farmacológico o reducción de la dosis de forma temporal”¹⁰. La existencia de linfopenia en las pruebas analíticas puede ser fundamental a la hora de decidir el mantenimiento o el cambio de tratamiento en estos pacientes.

Actualmente, no existen estudios sobre la relación de los casos de linfopenia con el momento de administración del fármaco y si esos casos de linfopenia son reales o transitorios.

Por ello, es importante realizar un estudio sobre los datos analíticos existentes para determinar si existe relación entre la administración del tratamiento con interferón beta y la disminución de linfocitos absolutos.

Objetivos:

Los objetivos que se pretenden alcanzar en este trabajo de fin de grado son los siguientes:

Objetivo general:

- Estudiar la incidencia de linfopenia tras la administración de interferón beta e identificar sus factores de riesgo.

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de linfopenia tras la administración del tratamiento.
- Identificar los factores que expliquen la aparición de linfopenia.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo de los resultados analíticos realizados en la práctica clínica habitual durante el período comprendido entre 2014 y 2017.

Para determinar la muestra poblacional, los criterios de inclusión fueron: pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple de la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid tratados con interferón beta-1a distinguiendo los tratados con Rebif® y Avonex®.

El fármaco Avonex® tiene una composición de 30 microgramos de interferón beta-1a diluido en 1 ml de solución. Utilizando el Estándar Internacional para Interferón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 30 microgramos de Avonex® contienen 6 MUI de actividad antivírica. La dosis recomendada para el tratamiento de la EM es de 30 microgramos administrados en inyección intramuscular (IM) una vez por semana.¹¹

El fármaco Rebif® tiene una composición de 44 microgramos de interferón beta-1a diluido en 0,5 ml de solución. Utilizando el Estándar Internacional para Interferón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 44 microgramos de Rebif® contienen 6 MUI de actividad antivírica. La posología recomendada de Rebif es de 44 microgramos administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.¹²

Tabla I. Características básicas de los interferones β -1a. ¹³

| Tipo | IFN β -1a | |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Nombre comercial | Avonex® | Rebif® |
| Número de aminoácidos | 166 | 166 |
| Aminoácido en 17 | Cisteína | Cisteína |
| Glucosilación | SI | SI |
| Origen | Células CHO, rADN | Células CHO, rADN |
| Administración | IM | SC |
| Excipientes-estabilizantes | Albúmina | Manitol y albúmina |
| Tampón | Fosfato, pH=7,2 | Acetato, pH=5,0-5,5 |
| Dosis (μ g/MUI) | 30 μ g/6 MUI ¹ | 44 μ g / 6-12 MUI ¹ |
| Frecuencia de administración | 1 vez / semana | 3 veces / semana |

1 MUI= Millones de UI



La relación existente entre el momento de administración del fármaco y los resultados analíticos se podrán establecer ya que la pauta de administración de Rebif® y Avonex® es conocida: Rebif® 3 veces/semana vía subcutánea y Avonex® 1 vez/semana vía intramuscular.

Variables

La principal fuente de datos para realizar el estudio son las historias clínicas de los pacientes que conforman la muestra. De dichas historias clínicas, se obtuvieron las variables para el estudio: resultados analíticos y la pauta de administración de cada sujeto.

En el caso del fármaco Rebif® la pauta de administración es lunes, miércoles y viernes en todos los sujetos excepto en uno, el cuál administra el fármaco martes, jueves y sábado. En el caso del fármaco Avonex® la pauta de administración presenta una gran variedad entre unos sujetos y otros ya que, la administración es un día determinado a la semana, siendo este a elección del paciente.

Para el estudio se debe tener en cuenta que en los resultados analíticos se obtiene el número total de leucocitos más la diferenciación de éstos en neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Es decir, la denominada fórmula leucocitaria que mide el porcentaje de cada tipo de glóbulo blanco presente en sangre. En los resultados analíticos se presentan dos tipos de conteo: el conteo relativo y el conteo absoluto. El conteo relativo hace referencia al porcentaje de un determinado grupo de leucocitos presente en el total de leucocitos totales y el conteo absoluto aporta una medición cuantitativa de un determinado grupo de leucocitos en sangre. Por ello, en este estudio se utilizó el conteo absoluto de linfocitos y no el conteo relativo ya que, el porcentaje sólo ofrece una valoración orientativa pero se debe contar el número total de linfocitos en sangre.

Tabla II. Valores normales de las poblaciones leucocitarias.¹⁴

| Grupo de leucocitos | Valor % | Valor absoluto |
|---------------------|-----------|---------------------------------|
| Neutrófilos | 50 a 60 % | 2.500 a 8.000 / mm ³ |
| Linfocitos | 25 a 35 % | 1.000 a 4.000 / mm ³ |
| Monocitos | 3 a 10 % | 100 a 700 /mm ³ |
| Eosinófilos | 1 a 5 % | 50 a 500 / mm ³ |
| Basófilos | 0 a 1 % | 25 a 100 /mm ³ |

El rango de linfocitos que se establece como normal es de 1.000-4.000 /mm³ por lo que, conociendo los límites de normalidad, se pudo identificar los casos de linfopenia entre los sujetos de la muestra.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico se ha realizado con medias y desviaciones típicas en las variables numéricas y con porcentajes en las variables cualitativas. Se han calculado intervalos de confianza al 95% (IC95%) para porcentajes de poblaciones.

Se ha estudiado la relación entre la linfopenia y el resto de variables explicativas y se ha estimado un modelo de regresión logística para la presencia de linfopenia en función de estas variables.

En el procedimiento de selección de variables del modelo incluimos aquellas variables que aparecieron con p-valores inferiores a 0.15 en el contraste de hipótesis correspondiente a testear la relación con la linfopenia. Este modelo permite obtener estimaciones de la probabilidad de linfopenia, que podrían ser utilizadas para crear pruebas pronósticas para la aparición de linfopenia. Se han obtenido curvas ROC para medir la capacidad pronóstica de estas pruebas. Los valores de sensibilidad y especificidad que dan lugar a estas curvas ROC han sido estimados mediante validación cruzada del tipo leave-one-out. De esta forma, se pretende reducir el sesgo que se deriva de la utilización de la muestra tanto para definir la prueba pronóstica y su evaluación.



También se derivan de esta estimación valores de Odds ratio (OR) para el riesgo de linfopenia junto con los correspondientes intervalos de confianza. Se han considerado como estadísticamente significativos p-valores inferiores a 0.05.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los paquetes estadísticos Rv3.3.1 y SAS v9.4.

Aspectos éticos y legales

Los datos utilizados en este estudio fueron analizados conservando los derechos de confidencialidad y protección de la identidad de los pacientes que conforman la muestra. El procedimiento para garantizar la confidencialidad de los sujetos a estudio fue la encriptación de los números de historia mediante la numeración tradicional de los sujetos. Dicho proceso imposibilita la recogida de datos personales tales como: nombre y apellidos, población/provincia/localidad, dirección del domicilio, teléfono, D.N.I., nacionalidad y CIP/TSI/nº Seguridad Social.

Durante el estudio no existió acceso a los procesos clínicos de los sujetos que conforman la muestra ya que la información recopilada se limita a datos clínicos derivados de los controles analíticos de la práctica habitual en la unidad.

El Comité Ético para la Investigación Médica del Hospital Clínico Universitario y la Comisión de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería aprobaron la realización de esta investigación. [Anexos I y II]

RESULTADOS

Se analizó un total de 34 pacientes de los cuales el 25,9% son hombres y el 74,1% son mujeres. Esta muestra esta conformada por 17 pacientes en tratamiento con Rebif® y 17 pacientes en tratamiento con Avonex®.

La incidencia de linfopenia en la muestra tras la administración de los tratamientos fue 29.4% [IC95% (15.6%, 47.0%)]

En la modelización de la aparición de linfopenia no apareció aportación estadísticamente significativa del sexo, la edad o el tratamiento recibido

Tabla III. Resúmenes de los datos analíticos

| | n | media | desvtip | min | p25 | p50 | p75 | max |
|---|----|-------|---------|-------|------|------|------|------|
| Linfocitos absolutos antes de la administración del fármaco | 34 | 2.07 | 0.49 | 0.95 | 1.68 | 2.10 | 2.31 | 3.50 |
| Linfocitos absolutos después de la administración del fármaco | 34 | 1.43 | 0.59 | 0.55 | 0.96 | 1.33 | 1.87 | 2.69 |
| Disminucion de linfocitos absolutos | 34 | 0.63 | 0.43 | -0.05 | 0.35 | 0.70 | 0.90 | 2.06 |

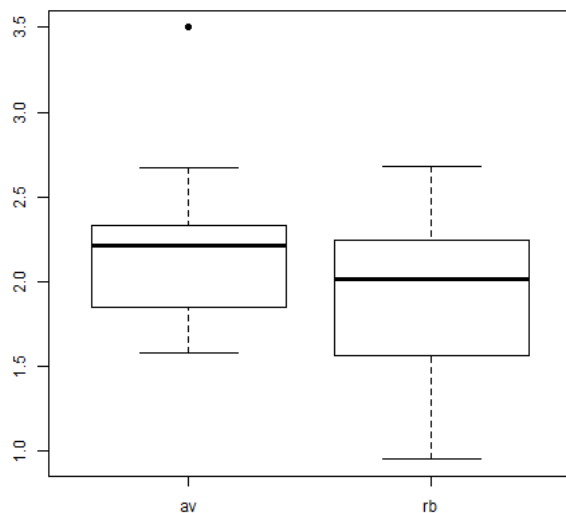


Figura 1. Linfocitos absolutos antes de la administración del fármaco

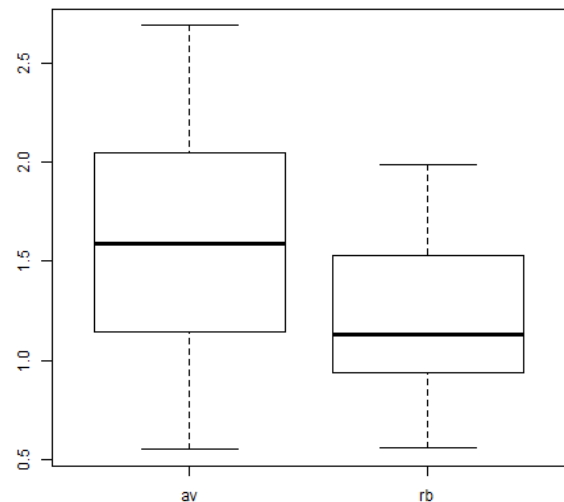


Figura 2. Linfocitos absolutos después de la administración del fármaco

Para una mayor visualización de las diferencias encontradas entre los valores de linfocitos absolutos antes y después de la administración de Avonex® y Rebif® respectivamente, se realiza un diagrama de cajas.

Se puede observar que antes de la administración de los tratamientos, los valores de linfocitos de los que recibieron Avonex® se encontraron en valores superiores a los pacientes que fueron tratados con Rebif®, esta diferencia está cercana a la significación estadística ($p=0.08$). En valores de linfopenia no hubo casos entre los pacientes que recibieron Avonex® frente al 5.9% de linfopenia entre los pacientes que recibieron Rebif® ($p=1.00$).

En cuanto a los valores después de la administración de ambos fármacos, se observa que en caso de Avonex® menos de un 25% de los pacientes tratados presentan linfopenia mientras que, en los pacientes tratados con Rebif®, se observa que más de un 25% presentan linfopenia.

Tras la administración de los tratamientos, los pacientes que recibieron Avonex® tuvieron valores de linfocitos superiores a los observados en los pacientes tratados con Rebif® ($p=0.03$). Aparecieron un 17.6% de individuos con linfopenia entre los que recibieron Avonex® frente al 41.2% entre los que recibieron Rebif® ($p=0.26$), diferencia que no es estadísticamente significativa aunque podría considerarse clínicamente relevante.



Figura 3. Porcentaje linfopenia en Avonex®



Figura 4. Porcentaje linfopenia en Rebif®

La siguiente gráfica representa las disminuciones en el número de linfocitos absolutos en ambos tratamientos. Se puede observar que los pacientes tratados con Rebif® experimentan una mayor disminución en los valores de linfocitos absolutos respecto a los pacientes tratados con Avonex®, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.32$).

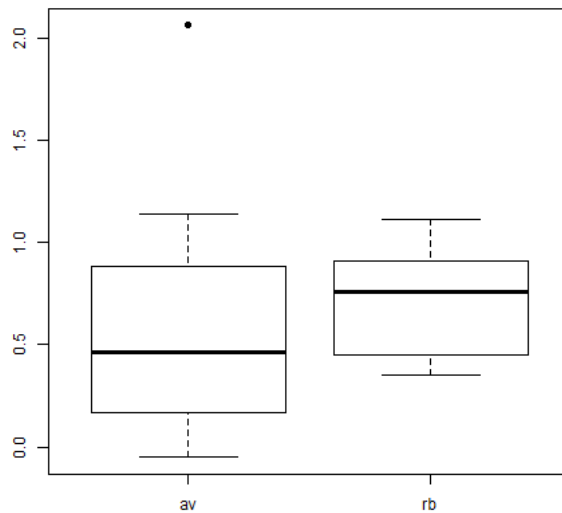


Figura 5. Disminución de valores de linfocitos absolutos

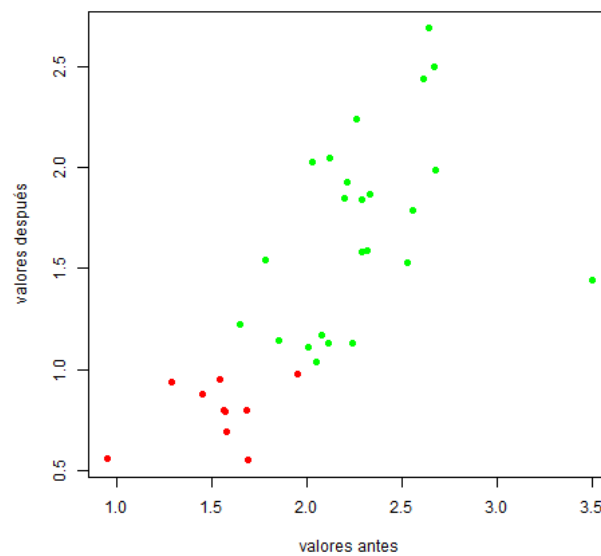


Figura 6. Muestreo pacientes que presentan linfopenia

Los valores de linfocitos en la analítica anterior aparecieron relacionados con la aparición de linfopenia en la analítica posterior ($p < 0.05$). El riesgo de linfopenia, medido con la OR, se multiplica por 3 al disminuir 0.1 unidades en la analítica anterior a la administración del fármaco [IC95% (1.3, 6.8)]. Excepto el efecto de los valores observados en la analítica anterior, ningún otro factor apareció como estadísticamente significativo.

Mediante regresión logística modelizamos la aparición de linfopenia. Los linfocitos previos fueron el único factor que apareció como estadísticamente significativo para ser incluido en el modelo. De esta modelización obtuvimos la probabilidad estimada de que un paciente presente linfopenia en función de los valores de linfocitos absolutos obtenidos en el control analítico anterior a la administración del tratamiento con la expresión:

$$p(\text{linfopenia}) = \frac{1}{1 + e^{-19.4 + 10.96 * \text{linfocitos absolutos en analítica antes}}}$$

Por tanto, se puede establecer que aquellos pacientes cuyos valores de linfocitos absolutos sean inferiores a 1.5 en el control analítico anterior a la administración del tratamiento, tienen una probabilidad muy alta de presentar linfopenia en el control analítico posterior a la administración del fármaco.

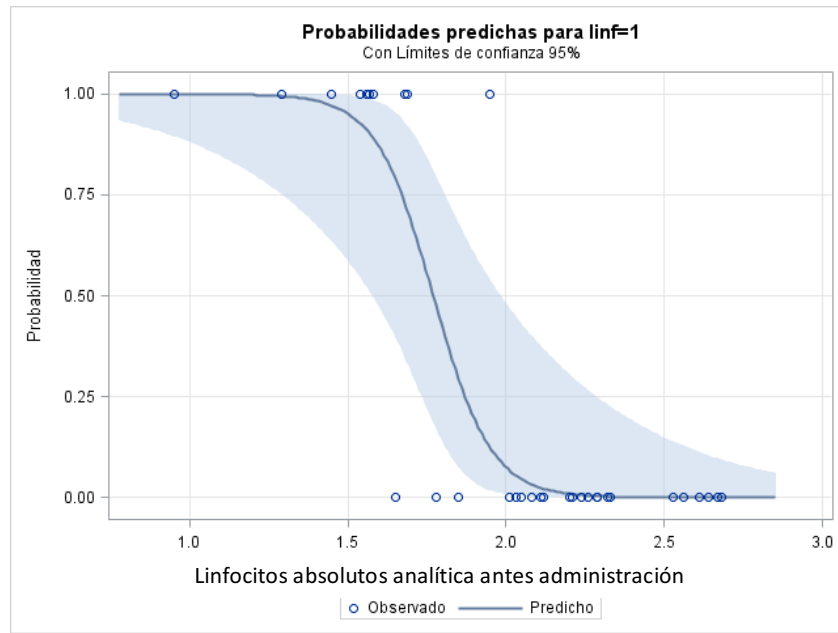


Figura 7. Probabilidad de linfopenia en pacientes según linfocitos absolutos en analítica anterior a la administración del fármaco.

Basándonos en la modelización anterior de la linfopenia en función de la analítica previa se pueden definir pruebas pronosticas para la linfopenia con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95%. La figura 8 muestra la curva ROC que refleja la capacidad pronostica de pruebas basadas en la modelización anterior a través de parejas de valores de sensibilidad y especificidad.

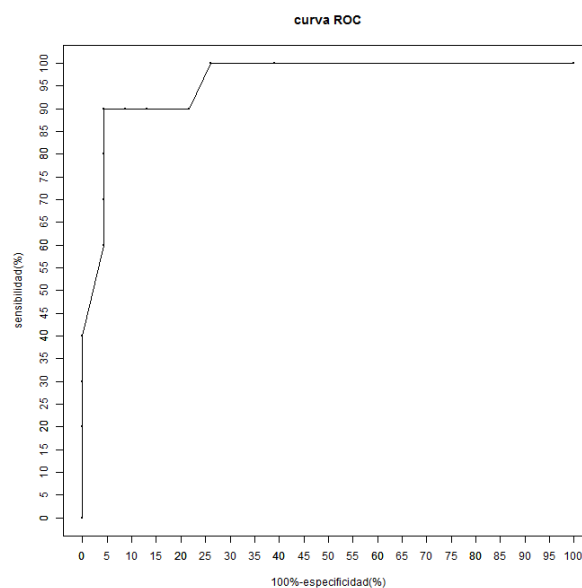


Figura 8. Curva ROC para la sensibilidad y especificidad

DISCUSIÓN E IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Tras el análisis de los resultados, se observa que el momento de la realización de controles analíticos influye en los resultados. Si el control analítico se realiza el día después de la administración del fármaco, los valores de linfocitos absolutos se ven disminuidos. Sin embargo, si el control analítico se realiza el mismo día de la administración, los valores de linfocitos absolutos se mantienen dentro de los límites de la normalidad.

Esto se debe a que los pacientes que conforman la muestra se administrarán el fármaco horas después del control analítico. Por tanto, existe un intervalo de tiempo de 48 horas en caso del Rebif® y hasta 6 días en caso de Avonex® desde la última dosis.

La existencia de casos de linfopenia como efecto secundario a la administración de interferón beta en pacientes con Esclerosis Múltiple es de carácter transitorio¹⁷ puesto que, en aquellos controles analíticos en los que ha transcurrido un intervalo de tiempo desde la administración del fármaco, no existen casos de linfopenia y los valores de linfocitos absolutos se encuentran dentro de la normalidad.

Por tanto, es necesario que la enfermera responsable de la extracción de la analítica tenga constancia de este hecho y recomiende al paciente la realización de los controles analíticos antes de la administración del fármaco.

Del mismo modo, el neurólogo que solicita dichos controles también debe tener constancia de estas linfopenias transitorias según el momento de la administración del tratamiento. Ya que, de no conocer este hecho, la actitud terapéutica de reducir la dosis o suspender temporalmente el tratamiento por efectos secundarios analíticos no es necesaria.

Se ha podido realizar una estimación de la probabilidad de que un paciente experimente linfopenia según los datos analíticos de una extracción antes de la administración del fármaco. De acuerdo a esta estimación, un paciente que presente unos valores de linfocitos absolutos menores de $1,5 \text{ mil/mm}^3$ presentará linfopenia tras la administración del fármaco.



Una limitación encontrada en la realización de este estudio es que el tamaño muestral es muy pequeño, se compone de solo 34 pacientes. Debido a ello algunos efectos, como el ligado al tipo de interferón, que podrían considerarse clínicamente relevantes no han aparecido como estadísticamente significativos. También se podría haber realizado un estudio más exhaustivo de los casos de linfopenia y los efectos del tratamiento si se consiguiese una analítica basal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento para poder contrastar los niveles de linfocitos absolutos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento. Otra limitación encontrada es el espacio temporal entre los controles analíticos de la unidad, los cuales son de 6 meses, sería conveniente realizar un estudio con controles analíticos más continuos para ver más detalladamente los efectos del tratamiento.



CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos del estudio, el recuento de linfocitos disminuye tras la administración de interferón beta, existiendo un alto porcentaje de pacientes que presentan linfopenia.

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la aparición de linfopenia, sólo apareció el recuento de linfocitos previo a la administración del tratamiento. El fármaco utilizado, pese a que los pacientes tratados con Rebif® experimentaron una mayor disminución en los valores de linfocitos absolutos respecto a los tratados con Avonex®, no apareció como estadísticamente significativo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. GazHôp (París) 1868; 41: 544-66.
2. Otero -Romero , S.Roura, P.Solà, J. Altimiras, J. Sastre-Garriga, J.Nos , C. Et al. Increase in prevalence of multiple sclerosis over 17-year period in Osona, 2012. Spain. Multiple Sclerosis, 19(2): 245-248.
3. Hernández Regadera, J.J., Martín Ozaeta G., Arbizu Urdiain T. Etiopatogenia de la esclerosis múltiple. Medicina, 1998; 7 (93): 4317-4319: 36-42
4. Holliday SM, Benfield P. Interferón- β -1a. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in multiple sclerosis. Bio- Drugs 1997; 8: 317-30.
5. Young VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatirameracetate in MS. Neurology 2002; 59: 802-808.
6. Rice G PA, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. Interferón en la esclerosis múltiple remitente - recidivante (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).
7. M.E. Sánchez-Valle, F. Hernández Navarro. Protocolo diagnóstico de la linfopenia. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Volume 9, Issue 21, November 2004, Pages 1362-1364.
8. 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;43:655-61
9. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1498-504



10. J.A. García Merino, J.R. Ara Callizo, O.Fernández Fernández, L. Landete Pascual, E. Moral Torres, A. Rodríguez-Antigüedad Zarrantz. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016.Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología, Vol. 32, Nº. 2, 2017, págs. 113-119.
11. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Avonex. Londres 2016. Disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>
12. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Rebif. Londres 2015. Disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>
13. F. Zaragoza García, M. Ibarra Lorente. Interferón beta (IFN) como tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Departamento de farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid 2002. Vol.26 Nº 5 Pág. 45
14. P.G. Martín Villamor, J.M. Soto Esteban. Anatomía-fisiología Enfermería. Tomo II. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona 1994. Pág. 536
15. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en la página web: <http://www.R-project.org/>
16. SAS software. SAS Institute Inc. Cary, NC, USA.
17. J. M. Prieto González, M. Lema Bouzas, M. D. Dapena Bolaño. Diagnóstico y tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas de Galicia. A Coruña 2004. Pág: 746.

ANEXOS

Anexo I



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
Facultad de Enfermería

Reunida la Comisión de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería de Valladolid el día 18 de enero de 2017 y vista la solicitud presentada por:

D^a. **RAQUEL CASTILLO FERRERO**, alumna de Grado de la Facultad de Enfermería.

Tutor del TFG, don **Agustín Mayo Íscar**.

Acuerda emitir **informe favorable**, en relación con la propuesta del TFG, titulado: "**Control de las linfopenias en los tratamientos con interferones en la esclerosis múltiple**".

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente escrito.

Valladolid, a 18 enero de 2017

LA PRESIDENTA DE LA COMISION



Fdo.: M^a José Cao Torija





COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 23 de marzo de 2017

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 23 de marzo de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

| | | |
|------------------|---|---|
| PI 17-625 TFG | CONTROL DE LA LINFOPENIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON INTERFERÓN BETA. | I.P.: MARÍA JOSÉ NERI CRESPO EQUIPO: RAQUEL CASTILLO FERRERO ENFERMERÍA RECIBIDO: 13-03-2017 |
|------------------|---|---|

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077