



Original breve

Perfil lipídico durante el primer año de tratamiento con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple

Elisa Cuadrado-Godia *, Elvira Munteis, José Enrique Martínez-Rodríguez, Claustre Pont-Sunyer, Gràcia Cucurella y Jaume Roquer

Servicio de Neurología, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2007
Aceptado el 15 de abril de 2008

Palabras clave:

Esclerosis múltiple
Interferón beta
Colesterol
Triglicéridos

RESUMEN

Fundamento y objetivo: el tratamiento con interferón (IFN) beta puede modificar el perfil lipídico. La concentración plasmática de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se ha relacionado con la actividad radiológica tras un primer brote desmielinizante.

Pacientes y método: se ha realizado un análisis retrospectivo de los valores de colesterol y triglicéridos durante el primer año de tratamiento con IFNβ en pacientes con esclerosis múltiple y su relación con la actividad de la enfermedad, comparados con pacientes tratados con acetato de glatirámico (AG).

Resultados: se analizaron 84 pacientes en tratamiento con IFNβ y 23 pacientes con AG. Los valores plasmáticos de colesterol disminuyeron al año de tratamiento con IFNβ, mientras que los de triglicéridos aumentaron a partir de los 6 meses. Estos cambios fueron más acentuados con IFNβ_{1a} intramuscular. No se observaron cambios en los pacientes tratados con AG. No hubo asociación entre perfil lipídico y actividad clínica.

Conclusiones: en pacientes de esclerosis múltiple se ha observado un aumento de la concentración sérica de triglicéridos y disminución del colesterol total durante el primer año de tratamiento con IFNβ. Estos cambios no se relacionan con la actividad clínica.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lipid profile evolution during the first year of treatment with beta interferon in multiple sclerosis

ABSTRACT

Background and objective: Treatment with beta interferon (IFNβ) might alter the lipid profile. Plasmatic levels of total cholesterol and low density lipoprotein-cholesterol have been associated with the number of plaques in magnetic resonance of patients with demyelinating syndromes.

Patients and method: Retrospective analysis of total cholesterol and triglyceride levels during the first year of treatment with IFNβ in multiple sclerosis patients and association between lipid levels and disease activity, compared to patients using glatiramer acetate (GA).

Results: 84 patients under IFNβ and 23 GA patients were studied. Mean total cholesterol plasmatic levels lowered during the first year, whereas triglyceride levels rose since the first 6 months. These changes were more intense in the IFNβ_{1a} intramuscular group. No changes were observed in the GA group. Lipid changes were not associated with disease activity.

Conclusions: In multiple sclerosis patients, triglyceride levels rise whereas total cholesterol levels decrease during the first year of treatment with IFNβ. These changes do not seem to be related with disease activity.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Multiple sclerosis
Interferon-beta
Cholesterol
Triglycerides

El tratamiento con interferón (IFN) alfa se asocia a un aumento de la concentración de triglicéridos y descenso de la concentración de colesterol total en pacientes con hepatitis y neoplasias malignas^{1,2}. Estos cambios se han observado también en pacientes

con esclerosis múltiple (EM) en tratamiento con IFNβ³⁻⁵. Se ha apuntado que en estos pacientes el perfil lipídico podría guardar relación con la actividad de la enfermedad^{6,7}. El objetivo del presente estudio ha sido describir los cambios en la concentración de colesterol y triglicéridos, durante el primer año de tratamiento con IFNβ, en una serie de pacientes con EM y determinar su asociación con parámetros clínicos de actividad de la enfermedad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecuadrado@imas.imim.es (E. Cuadrado-Godia).

Pacientes y método

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una serie prospectiva de pacientes diagnosticados de EM entre 1996 y 2006 en la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital del Mar, de Barcelona. Se analizó la evolución de los valores de colesterol y triglicéridos en un grupo de pacientes en tratamiento con acetato de glatirámico, como grupo control.

Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron: edad superior a 18 años, EM definida según los criterios de McDonald, criterios de tratamiento según el comité de IFN del Institut Català de la Salut, sin dislipemia previa ni tratamiento con hipolipemiantes u otros fármacos que pudieran modificar el perfil lipídico. La elección del tipo de tratamiento se realizó en una entrevista clínica inicial, en la que el paciente participó en la elección del tratamiento. Durante el seguimiento del estudio, que fue de un año, con régimen de visitas trimestral, se realizó una exploración física con evaluación de la escala ampliada de discapacidad de Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS). En caso de brote confirmado, los pacientes recibieron tratamiento con 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días, seguido de una pauta descendente de corticoides orales. Se definió como nuevo brote la aparición de un nuevo síntoma o empeoramiento de un síntoma neurológico previo, de duración mayor de 24 h, documentados por un neurólogo entrenado, en un paciente con estabilidad neurológica o que había presentado mejoría clínica en los 30 días precedentes. Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, forma clínica, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de IFN administrado, número de brotes, EDSS al inicio del tratamiento y al año de éste. La enfermedad se consideró clínicamente activa cuando el paciente presentó algún brote durante el primer año de tratamiento o bien cuando el EDSS empeoró en al menos un punto. Las muestras sanguíneas se extrajeron durante la fase estable de la enfermedad, no durante un brote, después de 12 h de ayuno. Los análisis se realizaron un mes antes de iniciar el tratamiento y a los 3; 6, y 12 meses. En todos ellos se determinaron los valores de colesterol total y triglicéridos.

Análisis estadístico

Realizó el análisis estadístico un investigador que desconocía los datos clínicos, con el paquete estadístico SPSS versión 13. Dado que los valores de triglicéridos no siguen una distribución normal, se efectuó una transformación logarítmica de dicha variable (logTG). Los valores de colesterol y logTG antes y después del tratamiento se compararon mediante el test de la t de Student para datos emparejados. En un análisis univariado se comparó el cambio de valores de triglicéridos y colesterol durante un año según la edad, el sexo, la puntuación de la EDSS, el tipo de IFN- β administrado y la presencia de enfermedad activa. Para las variables cuantitativas se realizó un test de correlación de Pearson. Para las variables dicotómicas se utilizó el test de la t

de Student para datos independientes. Los 3 tipos de IFN β se compararon mediante un análisis de la variancia (ANOVA) con corrección de Tukey. En todos los análisis se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Se estudió a 118 pacientes, de los que se excluyó a 29 por datos analíticos incompletos, a otros 4 por mal cumplimiento terapéutico y a uno por presentar dislipemia familiar previa. La cohorte final fue de 84 pacientes (52 mujeres y 32 varones). La media (desviación estándar) de edad fue de 36,4 (10,6) años y el tiempo medio de evolución, de 5,4 (6,1) años. En la tabla 1 se resumen los datos clínicos y demográficos más relevantes. Los valores plasmáticos de colesterol total disminuyeron durante el primer año de tratamiento: desde 200,33 (42,02) a 191,99 (33,07) mg/dl ($p = 0,021$). Por el contrario, los valores plasmáticos de triglicéridos aumentaron al año de tratamiento: de 101,07 (55,92) a 116,98 (83,39) mg/dl ($p = 0,032$). El descenso de los valores de colesterol fue significativo a partir del año. En cambio, el aumento de los triglicéridos fue significativo a partir de los 6 meses: de 101,07 (55,92) a 117,59 (79,58) mg/dl ($p = 0,044$). En el estudio univariado, la edad de los pacientes mostró una correlación positiva con los valores basales de colesterol (coeficiente de correlación = 0,33; $p = 0,02$) y triglicéridos (coeficiente de correlación = 0,48; $p < 0,001$). No obstante, no se encontró asociación entre el descenso de los valores de colesterol o el aumento de triglicéridos y la edad de los pacientes, el sexo o la puntuación inicial de la EDSS (datos no mostrados).

Durante el primer año de tratamiento 20 pacientes (23,8%) presentaron enfermedad clínicamente activa. El estudio univariado no mostró asociación entre los valores basales de lípidos o los cambios que experimentaron durante el primer año de tratamiento y la presencia de enfermedad activa. De los 20 pacientes que presentaron brotes, 19 fueron tratados con 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa. No se encontró asociación entre el tratamiento con corticoides y la concentración de colesterol o triglicéridos. La única variable que se asoció de manera significativa al cambio lipídico durante el primer año de tratamiento fue el tipo de IFN administrado. Al estudiar por separado los diferentes grupos de tratamiento, se objetivó que el descenso de los valores de colesterol y el aumento de los valores de triglicéridos sólo eran estadísticamente significativos en el grupo de tratamiento con IFN β_{1a} por vía intramuscular (tabla 2). Sin embargo, los pacientes en tratamiento con IFN β_{1b} tenían una edad superior, un tiempo mayor de evolución de la enfermedad y una mayor puntuación inicial en la EDSS.

Por último se midieron las concentraciones de colesterol y triglicéridos en un grupo de 23 pacientes en tratamiento con acetato de glatirámico. La concentración media de colesterol al año de tratamiento fue superior a la basal, mientras que la

Tabla 1
Datos demográficos y clínicos de la cohorte de pacientes al inicio del estudio

	IFN β	IFN- β_{1a} i.m.	IFN- β_{1a} s.c.	IFN- β_{1b}	Acetato glatirámico	p
Cohorte total	84	27 (32,1%)	23 (27,4%)	34 (40,5%)	23	
Edad media (años)	36,42 (10,69)	34,29 (10,26)	33,78 (7,26)	39,91 (12,18)	34,83 (7,16)	0,046
Sexo: mujeres	52 (61,9%)	18 (66,7)	16 (69,6)	18 (52,9)	14 (60,86)	0,37
Tiempo medio de evolución (años)	5,49 (6,17)	3,96 (5,16)	4,61 (5,00)	7,29 (7,23)	4,73 (3,61)	0,080
EDSS basal	2,55 (1,58)	1,65 (0,91)	2,30 (1,23)	3,50 (1,77)	2,09 (1,00)	<0,001
EDSS anual	2,23 (1,7)	1,15 (1,05)	2,08 (1,26)	3,21 (1,89)	2,25 (1,20)	<0,001
Brotos por año de tratamiento	19 (22,61%)	8 (29,6%)	5 (21,7%)	6 (17,6%)	4 (17,39%)	0,78

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). EDSS: escala ampliada de discapacidad de Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale); i.m.: intramuscular; IFN: interferón; s.c.: subcutáneo.

Tabla 2

Comparación de los valores de colesterol y triglicéridos al iniciar el tratamiento y al año según el tipo de tratamiento utilizado

	IFN- β_{1a} i.m.	p	IFN- β_{1a} s.c.	p	IFN- β_{1b}	p	Acetato glatirámico	p
Concentración de colesterol		0,045		0,55		0,21		0,20
Basal (mg/dl)	199,5 (37,79)		185,86 (42,27)		210,26 (43,05)		191,58 (27,32)	
Al año de tratamiento (mg/dl)	185,17 (27,70)		182,45 (36,38)		202,97(31,98)		209,16 (45,47)	
Concentración de triglicéridos		0,003		0,25		0,48		0,26
Basal (mg/dl)	94,84 (40,59)		73,86 (26,19)		123,26 (70,11)		107,75 (69,48)	
Al año de tratamiento (mg/dl)	138,68 (99,37)		86,23 (49,12)		120,91 (84,48)		96,01 (57,20)	

concentración media de triglicéridos fue menor al año de tratamiento. No obstante, ninguno de los cambios fue estadísticamente significativo.

Discusión

Hemos observado un aumento de los valores de triglicéridos y un descenso de los de colesterol durante el primer año de tratamiento con IFN β en nuestros pacientes con EM. Estos hallazgos ya se habían descrito en 2 estudios similares, en los que las alteraciones lipídicas fueron más marcadas durante los primeros 3 meses de tratamiento⁴ y a partir del año⁵. En nuestra cohorte, la concentración media de triglicéridos fue máxima a partir del sexto mes, mientras que el descenso del colesterol fue más acentuado a partir del año. En otro estudio de pacientes con EM en tratamiento con INF- β_{1a} , aunque no se observó un cambio significativo en los valores de colesterol y triglicéridos, se apreció un aumento de la concentración de la subfracción 2 de lipoproteínas de alta densidad y de apoproteína A-I al año de tratamiento⁸. En nuestro estudio se analizó además el perfil lipídico según el tipo de IFN β administrado y se encontraron diferencias significativas únicamente en el grupo de IFN β_{1a} intramuscular. Estos datos deben tomarse con cautela, ya que el estudio no es aleatorizado ni se diseñó para comparar tratamientos. Además, las características basales de los pacientes incluidos en los 3 grupos de tratamiento eran significativamente diferentes.

En cuanto al objetivo secundario de nuestro trabajo, no hemos encontrado asociación alguna entre los cambios observados en las concentraciones de colesterol o triglicéridos y parámetros clínicos de actividad de la enfermedad. Sólo 2 estudios han mostrado una relación entre el perfil lipídico y la actividad de la enfermedad: en 12 pacientes tratados con INF- β_{1a} se observaron una disminución de los valores de apolipoproteína A-I y un aumento de apolipoproteína E al año de tratamiento en los pacientes que presentaron brotes o progresión de la EDSS⁶. Otro estudio objetivó, en un grupo de 18 pacientes con un primer episodio clínico indicativo de EM, que los valores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se asociaban con el número de lesiones captantes de contraste en la resonancia magnética⁷. El mecanismo por el que el IFN es capaz de alterar el metabolismo lipídico se ha estudiado tanto en voluntarios sanos como en pacientes afectados de hepatitis C. Se ha demostrado un descenso de la actividad de la lipasa hepática, de la lipoproteinlipasa y de la proteína transportadora de ésteres de colesterol en plasma tras una semana de administración de IFN⁸.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, es un estudio retrospectivo, no controlado, por lo que no es posible establecer una relación causa-efecto entre el tratamiento y los cambios observados en el perfil lipídico. Por otro lado, el número de pacientes incluidos es reducido, por lo que es posible que la falta de asociación con parámetros clínicos se deba a la baja potencia estadística. Además, no realizamos determinaciones de

lipoproteínas plasmáticas que podrían presentar una mayor asociación con la actividad inflamatoria ni incluimos datos sobre la resonancia magnética, que hubieran podido aportar información sobre la actividad subclínica de la enfermedad. Por último, no disponemos de una cohorte control, que ayudaría a esclarecer si los cambios observados se deben al tratamiento con IFN o a la propia enfermedad. No obstante, hemos analizado los datos de los pacientes en tratamiento con acetato de glatirámico y no hemos observado cambios en su perfil lipídico. Las alteraciones lipídicas causadas por el IFN desaparecen al retirar el tratamiento y dependen tanto de la dosis administrada como de la duración del tratamiento². La importancia de estos trastornos metabólicos radica en el riesgo de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Dada la posibilidad de este tipo de complicación, creemos que, ante un paciente con EM que requiera tratamiento inmunomodulador y presente historia de dislipemia familiar, habría que ser cauteloso con el tratamiento con INF y plantear el uso del acetato de glatirámico, puesto que este fármaco no se ha asociado con alteraciones lipídicas.

En conclusión, en los pacientes con EM se han observado un aumento de la concentración sérica de triglicéridos y una disminución del colesterol total durante el primer año de tratamiento con IFN β . Estos cambios no parecen estar relacionados con la actividad de la enfermedad.

Financiación

Este estudio se realizó en parte gracias a la Red Heracles (RD06/0009), Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

- Fernández-Miranda C, Castellano G, Guijarro C, Fernández I, Schoebel N, Larumbe S, et al. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1901-4.
- García-Escano MD, Andrade RJ, González-Santos P. Interferón y lípidos plasmáticos. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:74-6.
- Byskosh PV, Reder AT. Interferon beta-1b effects on cytokine mRNA in peripheral mononuclear cells in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1996;1:262-9.
- Ara JR, López A, Martín J, Alarcía R, Oliván JA, De Val V. Modificaciones del metabolismo lipídico inducidas por interferón beta en los pacientes con esclerosis múltiple y su relación con la actividad de la enfermedad. *Neurología*. 2004;19:359-63.
- Morra VB, Coppola G, Orefice G, De Michele G, Vacca G, Filla A, et al. Interferon-beta treatment decreases cholesterol plasma levels in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 2004;62:829-30.
- Sena A, Pedrosa R, Ferret-Sena V, Almeida R, Andrade ML, Morais MG, et al. Interferon beta1a therapy changes lipoprotein metabolism in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:209-13.
- Giubilei F, Antonini G, Di Legge S, Sormani MP, Pantano P, Antonini R, et al. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:109-12.
- Andrade RJ, García-Escano MD, Valdivielso P, Alcántara R, Sánchez-Chaparro MA, González-Santos P. Effects of interferon-beta on plasma lipid and lipoprotein composition and post-heparin lipase activities in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:929-35.