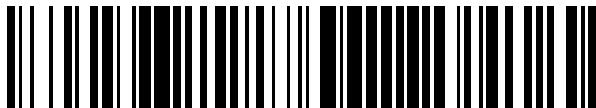


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 710 937**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C12N 9/02 (2006.01)
A61K 38/44 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/US2013/062268**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14052807**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13841917 (1)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2900253**

(54) Título: **Métodos para aliviar síntomas de esclerosis múltiple basados en composiciones que contienen apoacuorina**

(30) Prioridad:

27.09.2012 US 201261706615 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2019

(73) Titular/es:

**QUINCY BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
726 Heartland Trail
Madison, WI 53717, US**

(72) Inventor/es:

UNDERWOOD, MARK Y.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 710 937 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para aliviar síntomas de esclerosis múltiple basados en composiciones que contienen apoacuorina

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere en general al método de usar composiciones que contienen apoacuorina para aliviar síntomas asociados con esclerosis múltiple.

10 Antecedentes de la invención

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al cerebro y la médula espinal. En EM, el sistema inmunitario de un individuo ataca las proteínas de la mielina que protegen y aislan las células nerviosas. Este ataque inmunitario inapropiado sobre células "propias" produce inflamación, daño, y muerte de estas células, lo que a su vez produce la señalización distorsionada, ralentizada o detenida de ese nervio. Esta interrupción de la señalización nerviosa tiene efectos profundos y extendidos en la salud y bienestar de un individuo; el cuerpo y el cerebro ya no se comunican de forma eficaz, lo que produce problemas que pueden aparecer en todo el cuerpo.

20 La EM afecta aproximadamente a 400.000 personas en los Estados Unidos solo (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple). La EM típicamente se diagnostica entre las edades de 20 y 40 aunque puede surgir a casi cualquier edad. La EM afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque parece que se produce con más frecuencia en mujeres. No hay un desencadenante claro para el inicio de la enfermedad ni hay una causa clara. El tratamiento para la EM es él mismo poco claro en parte debido a la ausencia anteriormente mencionada de una causa conocida, así como a los síntomas impredecibles y variables. Los síntomas de EM varían tanto de persona a persona como de día a día. La EM ataca el centro nervioso produciendo síntomas que abarcan a toda parte del cuerpo y afecta a múltiples tipos de tejidos. Por ejemplo, los síntomas que afectan a la musculatura pueden incluir: debilidad muscular, entumecimiento, espasmos, temblores, dolor, pérdida de equilibrio, o pérdida de control muscular. Los síntomas de la implicación del sistema nervioso pueden incluir: mareos, fatiga, pérdida de oído y visión, o visión doble. Hay síntomas combinados que incluyen dificultad de respirar y tragar, movimiento ocular incontrolado, dificultad de masticación y habla. Otros síntomas están relacionados más directamente con la función cerebral tal como periodo de atención disminuido, mal juicio, pérdida de memoria, dificultad de razonamiento y resolución de problemas, y/o depresión. La EM no solo arrebata el control del cuerpo de uno mismo, sino que también toma la mente, la capacidad de pensar y comunicarse claramente.

35 La EM es una enfermedad que se trata parcialmente, pero no se cura. Mientras que actualmente no hay cura para la EM, hay varias terapias que pueden ralentizar la evolución de la enfermedad o reducir la frecuencia de recaída. El fin del tratamiento es controlar los síntomas y ayudar a mantener la calidad de vida en individuos con EM. Los individuos con EM deben tomar varias terapias para tratar su enfermedad y síntomas. Para mantener la calidad de vida algunos individuos con EM usan "fármacos modificadores de enfermedad" (FME). Actualmente se sugiere que un individuo diagnosticado empiece el uso de estos fármacos inmediatamente. Los FME usados para ralentizar la evolución de la EM incluyen una variedad de moduladores inmunitarios e inmunosupresores y se toman a largo plazo. Hay alguna evidencia de que estos fármacos reducen la gravedad y frecuencia de los ataques de EM, así como reducen la acumulación de lesiones en el cerebro, lo que puede ralentizar la evolución de la enfermedad. Las terapias de FME tienen efectos secundarios que varían desde enfermedad febril a daño hepático, y no detienen la evolución de la enfermedad o curan la enfermedad.

45 Según evoluciona la EM también lo hacen los síntomas y la gravedad de estos síntomas. Cuando los síntomas no se alivian mediante los FME, se pueden tomar medicaciones adicionales para tratar estos síntomas. Los síntomas físicos se pueden mejorar parcialmente mediante terapias física, del habla y psicológica, además de la batería de fármacos específicos para los síntomas que experimenta un individuo. Las pautas se hacen a medida para pacientes individuales y se cambian a lo largo del tiempo.

50 El documento US 2011/124562 A1 divulga composiciones que contienen apoacuorina para uso en tratar síntomas y trastornos relacionados con desequilibrios de calcio. Dicho documento divulga que una alteración en la homeostasis del calcio se asocia con muchas enfermedades, síndromes y afecciones.

"Quincy bioscience puts hope in walk for multiple sclerosis", PRWEB NEWSWIRE, 29 Abril 2011, XP055249239, divulga que apoacuorina puede mejorar la calidad de vida para esos con esclerosis múltiple.

60 Lo que se necesita en la técnica es un método de combatir la degradación cognitiva y proteger las facilidades mentales de los estragos de los ataques del sistema inmunitario sobre neuronas. La técnica también necesita una terapia que alivie ampliamente los síntomas de EM especialmente esos síntomas relacionados con fatiga, mejorando la calidad de vida para pacientes de EM en conjunto.

65 Compendio de la invención

La presente invención se dirige a apoacuorina para aliviar un síntoma de EM, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de apoacuorina.

5 La apoacuorina según la invención es útil en tratar una amplia variedad de síntomas asociados con esclerosis múltiple, incluyendo, pero no limitados a, alteraciones en la calidad del sueño, calidad de la energía, calidad de humor, dolor y/o funcionamiento cognitivo, En métodos, la apoacuorina preferiblemente se administra al sujeto en forma de una composición farmacéutica.

10 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán aparentes después de la revisión de la especificación y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones en la Escala de Impacto de Esclerosis Múltiple (MSIS) entre los grupos del brazo de apoacuorina y el brazo del placebo.

La figura 2 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de las puntuaciones de la Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL) entre los grupos del brazo de apoacuorina y el brazo del placebo.

20 La figura 3 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

25 La figura 4 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 5 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Emocionales de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

30 La figura 6 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Dolor de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 7 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS) entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

35 La figura 8 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la subescala Física de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 9 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas en la subescala Cognitiva de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

40 La figura 10 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

45 La figura 11 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Mental de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 12 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

50 La figura 13 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Cognitiva de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 14 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones en la Escala de Impacto de Esclerosis Múltiple (MSIS) entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

55 La figura 15 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

60 La figura 16 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 17 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Cognitiva de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

65 La figura 18 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala Psicosocial de la MFIS entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

La figura 19 es una tabla que muestra las diferencias de las puntuaciones compuestas de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

5 La figura 20 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Salud Física de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

10 La figura 21 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Limitaciones de Tareas-Problemas Físicos de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

15 La figura 22 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Dolor de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

20 La figura 23 es una tabla que muestra las diferencias de la subescala de Función Social de la MSQOL entre los grupos de apoacuorina y de placebo.

Descripción detallada de la invención

I. En general

20 Antes de describir los presentes materiales y métodos, se entiende que esta invención no está limitada a la metodología particular, y los materiales descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir formas de realización particulares solo, y no se pretende que limite el ámbito de la presente invención, que estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

25 Se debe indicar que como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. También los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “al menos uno” se pueden usar de forma intercambiable en el presente documento. También se debe indicar que los términos “comprender”, “incluir” y “tener” se pueden usar de forma 30 intercambiable.

35 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que comúnmente entiende un experto en la materia a la pertenece la invención. Aunque se pueden usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las 40 publicaciones y patentes específicamente mencionadas en el presente documento se incorporan mediante referencia para todos los fines incluyendo describir y divulgar las sustancias químicas, instrumentos, análisis estadístico y metodología que se describen en las publicaciones que se podrían usar en relación con la invención. Todas las referencias citadas en esta especificación se deben tomar como indicativas del nivel de capacidad en la técnica. Nada en el presente documento se debe interpretar como una admisión de que la invención no está autorizada a preceder tal divulgación en virtud de invención anterior.

II. La invención

45 La apoacuorina se clasifica como una “proteína de unión a calcio” que es necesaria para el proceso de regulación de calcio en células nerviosas. La apoacuorina ha demostrado capacidades neuroprotectoras, protegiendo células del daño de sobrecarga de calcio. El calcio es una parte crítica de la comunicación celular. Sin calcio que proporcione la “electricidad” a la célula, no seríamos capaces de pensar, movernos, o experimentar emoción. El exceso de calcio puede producir sobreestimulación de la célula y desencadenar otros mecanismos, que producen un fallo en la función 50 celular. La investigación sobre los efectos de apoacuorina en el cerebro y el cuerpo han mostrado promesas para aumentar y mejorar la memoria, mejorar la calidad del sueño, aumentar la supervivencia de células cerebrales y mejorar la función cognitiva.

55 La presente invención se dirige a la administración de composiciones que contienen apoacuorina a un sujeto para aliviar una gama de los síntomas experimentados por individuos que padecen EM. El mantenimiento de las concentraciones de calcio iónico en plasma y líquidos corporales se entiende que es crítico para una amplia variedad de funciones corporales, incluyendo, pero no limitadas a, excitabilidad neuronal, contracción muscular, calidad de mal sueño, calidad de baja energía, calidad de mal humor, alteración de memoria y dolor.

60 En ciertas aplicaciones la apoacuorina se administra sola o en combinación con fármacos modificadores de enfermedad (“FME”) para reducir la recaída de síntomas o aliviar los síntomas de esclerosis múltiple. Además, se describen métodos que comprenden administrar apoacuorina en combinación con uno o más agentes adicionales que tienen valor terapéutico o nutracéutico conocido. Las aplicaciones particularmente preferidas de apoacuorina son en tratar uno o más síntomas bien conocidos y trastornos relacionados con la EM tal como calidad del sueño, energía, humor, función cognitiva o dolor.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye tratamiento preventivo, así como remitente de trastorno. Como se usa en el presente documento, los términos "reducir", "aliviar", "mejorar", "suprimir" e "inhibir" tienen su significado comúnmente entendido de reducir o disminuir. Como se usa en el presente documento, el término "evolución" significa aumentar en ámbito o gravedad, avanzar, crecer o empeorar. Como se usa en el presente documento, el término "recaída" significa el regreso de una enfermedad después de la remisión.

Como se usa en el presente documento, el término "administrar" se refiere a poner un paciente en contacto con apoacuorina. En formas de realización preferidas, la presente invención abarca administrar las composiciones útiles en la presente invención a un paciente o sujeto. Un "paciente" o "sujeto", usados de forma equivalente en el presente documento, se refiere a un ser humano al que se ha diagnosticado esclerosis múltiple, preferiblemente diagnosticado con las formas EMRR o EMSP de EM.

Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad de agentes activos suficiente para dar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos excesivos tal como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica. La "cantidad eficaz" específica, obviamente, variará con tales factores como la fase de la enfermedad, si el individuo está en remisión o tiene EM activa, los síntomas particulares que se tratan, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si hay alguna), y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados. En este caso, una cantidad se juzgaría terapéuticamente eficaz si produce uno o más de los siguientes: (1) alivio o mejora de los síntomas medidos por pruebas y cuestionarios estándares, (2) estabilización de la enfermedad/ mantenimiento de un estado similar a remisión, (3) calidad de vida mejorada determinada por el individuo, (4) reducción en la gravedad y/o aparición de síntomas. Las cantidades eficaces óptimas las puede determinar fácilmente un experto en la materia usando experimentación rutinaria.

Según la invención, la apoacuorina se formula con al menos un soporte aceptable a una dosis de aproximadamente 40-80 mg/dosis, bien en una dosis individual (es decir, una cápsula al día preferiblemente en las horas de la mañana) o en dosis múltiples (es decir, repartida en varias dosis iguales o desiguales durante un periodo de tiempo de 24 horas) tomada cada día.

Las composiciones que contienen apoacuorina descritas en el presente documento se pueden proporcionar en forma de composiciones farmacéuticas donde la apoacuorina previene el inicio de, reduce la aparición o duración de, o estabiliza varios síntomas relacionados con EM. Una composición farmacéutica según la presente invención puede contener solo apoacuorina como un principio activo, o alternativamente, puede además comprender, en mezcla con suplementos de la dieta incluyendo vitaminas, coenzimas, minerales, hierbas, aminoácidos o similares, que suplementan la dieta aumentando la ingesta total de esa sustancia.

Por tanto, la presente solicitud describe métodos de proporcionar beneficios farmacéuticos a un paciente que comprende la etapa de administrar al paciente una composición farmacéutica que contiene apoacuorina. Tales composiciones en general incluyen un "soporte farmacéuticamente aceptable" que, como se denomina en el presente documento, es cualquier soporte adecuado para la administración, preferiblemente administración oral, incluyendo los soportes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden además suplementos de la dieta que, definidos en una base funcional, incluyen agentes inmunoestimuladores, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes antivirales o mezclas de los mismos.

La invención se entenderá más completamente tras la consideración de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Se usaron tres instrumentos o herramientas de evaluación cualitativa diferentes para examinar el efecto de apoacuorina sobre esclerosis múltiple. Estos fueron la Escala de Impacto de Esclerosis múltiple (MSIS), la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS), y la Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL). La dosis de apoacuorina utilizada en todos estos estudios fue 40 mg/día administrada por vía oral, a menos que se indique de otra manera.

La Escala de Impacto de Esclerosis múltiple (MSIS) es una escala de autoevaluación de 29 puntos que mide el impacto físico y psicológico de la EM desde la perspectiva del paciente. La MSIS se usa mucho para medir desenlaces terapéuticos en pacientes con EM.

La Escala de Impacto de Fatiga Modificada es una forma modificada de la Escala de Impacto de Fatiga (Fisk et al, 1994b) basada en puntos derivados de entrevistas con pacientes de EM respecto a cómo la fatiga afecta sus vidas. La fatiga es un síntoma común y con frecuencia incapacitante de la EM. En individuos con EM, la fatiga puede alterar significativamente la capacidad para funcionar en actividades del día a día. La MFIS se enfoca en las maneras en que la fatiga relacionada con EM afecta a la vida diaria. La MFIS consiste en 21 puntos en una escala de Likert. La MFIS tiene las tres subescalas: física, cognitiva y funcionamiento psicosocial. Estas subescalas examinan el efecto de intervenciones particulares sobre la fatiga ya que se refiere a estas diferentes áreas funcionales.

- La Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQOL) es una medida de la calidad de vida relacionada con la salud multidimensional de 54 puntos que combina tanto puntos genéricos como específicos de EM (Vickrey et al, 1995), (Vickrey et al, 1997). Este instrumento genera un número de diferentes subescalas que examinan el efecto de EM en un individuo sobre diferentes medidas de calidad de vida. Las subescalas de MSQOL incluyen: función física, limitaciones de tareas-problemas físicos, limitaciones de tareas-problemas emocionales, dolor, energía de bienestar emocional, percepciones de salud, función social, función cognitiva, preocupaciones de salud, calidad de vida global, y función sexual. Las puntuaciones resumen son el resumen compuesto de salud física y el resumen compuesto de salud mental.
- 5 La población de individuos estudiados incluyó esos con EM de cualquiera de los tipos esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) o esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Para examinar el efecto de apoacuorina, esta población se estratificó en varios modos diferentes: o bien EMRR por sí misma o EMRR y EMSP juntas; por la presencia o ausencia de fármacos modificadores de enfermedad (FME); o estado de enfermedad en el inicio del estudio: es decir, remisión o recaída.
- 10 Mientras que se vio un efecto beneficioso a través de todos los segmentos de la población, el mayor efecto global se ve en individuos que estaban en estado de recaída antes de empezar con apoacuorina. El mayor efecto en la función cognitiva, medido por la subescala cognitiva de la MFIS, se vio en esos individuos que tenían EMRR y estaban en un estado de recaída. El efecto más significativo sobre fatiga, medida por la escala compuesta de la MFIS, se vio en poblaciones que también experimentaban una recaída. Se vio un efecto beneficioso significativo en la MSIS en la población que no recibía ningún fármaco modificador de enfermedad (FME). Este efecto se vio independiente del estado de enfermedad de un individuo al inicio de la administración apoacuorina. Se vieron efectos positivos adicionales en medidas de la salud física, limitaciones de tareas-problemas físicos, limitaciones de tareas-problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepciones de salud, función social, función cognitiva, preocupaciones de salud, y calidad de vida global.
- 15 Para esos individuos con EMRR que estaban en remisión al inicio del estudio y no estaban tomando ningún fármaco modificador de enfermedad (FME), la administración de apoacuorina mostró una mejora del 11,6% el día 90 comparado con el día 0 en la MSIS. El brazo de placebo mostró una mejora de 4,51% el día 90 frente al día 0. La diferencia entre los valores del día 90 y el día 0 para el brazo de apoacuorina eran estadísticamente significativas ($p=<0,05$) mientras que el brazo del placebo no mostró significación (Figura 1).
- 20 Para el grupo anteriormente mencionado, las puntuaciones de la subescala de salud física de la MSQOL también mostraron una mejora estadísticamente significativa (día 90 frente a día 0) para el brazo de apoacuorina ($p<0,05$). No se vio significación en el brazo de placebo. El brazo de apoacuorina mostró una mejora del 12,3% mientras que el placebo describió una disminución del 4,96% en puntuaciones para la subescala de salud física de la MSQOL (Figura 2).
- 25 Para individuos con EMRR que estaban en remisión al inicio del estudio y tomando un FME, el brazo de apoacuorina demostró mejora estadísticamente significativa (día 0 frente a día 90) en varias partes de la MSQOL. Estas incluyen la subescala de salud física (14,12% para apoacuorina frente al 12,24% para placebo) (Figura 3), subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos (41,38% para apoacuorina frente al 33,33% para placebo) (Figura 4), subescala de limitaciones de tareas-problemas emocionales (31,50% para apoacuorina frente al 28,95% para placebo) (Figura 5), y subescala de dolor (10,93% para apoacuorina frente al 6,44% para placebo) (Figura 6). Todos los valores de apoacuorina eran estadísticamente significativos a al menos $p<0,05$ mientras que ninguno de los valores de placebo era estadísticamente significativo.
- 30 Para esos individuos con EMRR que estaban en recaída y no tomaban un FME al principio del estudio, se vieron mejoras en un número de evaluaciones. Las puntuaciones compuestas de la MFIS mejoraron el 13,16% para el brazo de apoacuorina (día 90 frente a día 0) mientras que el brazo del placebo mostró una mejora del 9,46% (Figura 7). La puntuación de la subescala física de la MFIS mostró una mejora del 11,83% para el brazo de apoacuorina, mientras que el grupo de placebo mostró solo una mejora del 9,26% comparando el día 90 respecto al día 0 (Figura 8). La subescala cognitiva de la MFIS mostró una mejora del 15,51% para el brazo de apoacuorina, con el grupo de placebo describiendo una mejora del 8,96% (Figura 9). Todos los valores del brazo de apoacuorina eran estadísticamente significativos a $p=<0,05$ o cerca de la significación estadística. Ninguno de los valores de placebo anteriormente mencionados mostró significación estadística.
- 35 Para individuos en el grupo anteriormente mencionado, también se vieron mejoras estadísticamente significativas en el compuesto de salud física de la MSQOL (29,08% para el brazo de apoacuorina frente a -1,15% para el brazo de placebo) (Figura 10), compuesto de salud mental de la MSQOL (33,39% frente al -2,68%) (Figura 11), limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL (175% frente al -20%) (Figura 12), y la subescala cognitiva de la MSQOL (20,13% frente al 2,38%) (Figura 13).
- 40 Para individuos con EMRR que estaban en un estado de recaída y tomando FME se vieron mejoras estadísticamente significativas en un número de diferentes medidas. Las puntuaciones de la MSIS para el brazo de apoacuorina mostraron una mejora del 13,46% mayor que el brazo del placebo (Figura 14). Las puntuaciones compuestas de la
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- MFIS para el brazo de apoacuorina mostraron una mejora del 24,8%, mientras que el brazo de placebo registró una mejora del 11,57% (día 90 frente a día 0) (Figura 15). La subescala de salud física de la MFIS para el brazo de apoacuorina el día 90 era el 25,36% mejor que el día 0, mientras que el brazo de placebo describió una mejora del 11,69% durante el mismo periodo (Figura 16). En la subescala cognitiva de la MFIS, el brazo de apoacuorina mostró 5 una mejora mayor que el brazo de placebo (23% frente al 20,12%) (Figura 17). La subescala psicosocial de la MFIS mostró mejoras en el brazo de apoacuorina que eran el 50% mayores que en el brazo de placebo (Figura 18). Todos los valores de apoacuorina eran estadísticamente significativos a $p<0,05$ mientras que ninguno de los valores de placebo era estadísticamente significativo. Se vieron mejoras estadísticamente significativas en el brazo de apoacuorina, pero no en el brazo de placebo, para las puntuaciones del compuesto de salud física de la MSQOL 10 (31,56% frente a 3,58%) (Figura 19), la subescala de salud física de la MSQOL (31,17% frente al -7,59%) (Figura 20), la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL (Figura 21), la subescala de dolor de la MSQOL (37,32% frente al 0,68%) (Figura 22), y la subescala de función social de la MSQOL (39,34% frente al 26,78%) (Figura 23).
- 15 Para esos individuos con EMRR y EMSP, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre apoacuorina y placebo en la subescala de salud física de la MSQOL y la subescala de percepciones de la salud de la MSQOL. Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la subescala de dolor de la MSQOL y la subescala de energía de la MSQOL el día 90.
- 20 Para la población de individuos con EMRR y EMSP, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que tomaban apoacuorina y los que tomaban placebo sin ningún FME. Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación compuesta de la MSIS, la subescala de energía de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, y la puntuación compuesta de la QOL global de la MSQOL.
- 25 Para individuos con EMRR y EMSP y que tomaban FME, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que tomaban apoacuorina y los que tomaban placebo en la subescala de salud física de la MSQOL y la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos de la MSQOL. También se vio una diferencia estadísticamente significativa en la subescala de energía de la MSQOL.
- 30 Para el subconjunto de individuos con EMRR, que estaban en un estado de recaída antes de iniciar apoacuorina, se vio una diferencia estadísticamente significativa entre individuos que recibieron apoacuorina y los que recibieron placebo en el compuesto de la MSIS, la subescala cognitiva de la MFIS, la salud física de la MSQOL, la subescala de limitaciones de tareas-problemas emocionales de la MSQOL, la subescala de limitaciones de tareas-problemas físicos 35 de la MSQOL, la subescala de dolor de la MSQOL, la subescala de energía de la MSQOL, la subescala de función social de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, y la subescala de preocupación de salud de la MSQOL.
- 40 Para individuos con EMRR, que estaban en un estado de remisión antes del inicio del estudio, el brazo de apoacuorina mostró una mejora del 11,6% del día 0 al día 90 en su puntuación compuesta de la MSIS ($p=0,000$) comparada con una disminución de 4,5 en el brazo de placebo. Para estos individuos también se vio una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de apoacuorina y placebo en la subescala de salud física de la MSQOL.
- 45 Para esos individuos con EMRR, que no estaban en un estado de remisión antes del inicio del estudio, el brazo de apoacuorina mostró una mejora el 21% mayor (día 90 frente a día 0) comparada con el brazo de placebo (día 90 frente a día 0). La diferencia entre las puntuaciones de apoacuorina el día 90 y el día 0 eran casi significativas ($p=0,070$) ($p=0,070$) el día 90 y extremadamente significativas ($P<0,05$) en todos los otros puntos de tiempo. Para este grupo la subescala física de la MFIS, la subescala cognitiva de la MFIS, la subescala de salud física de la MSQOL, la subescala de compuesto de salud de mental de la MSQOL, la subescala de función cognitiva de la MSQOL, mostraron todas 50 mejoras para el brazo de apoacuorina comparado con el brazo de placebo que eran estadísticamente significativas en la mayoría de los puntos de tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Apoacuorina para uso en aliviar un síntoma asociado con esclerosis múltiple en un sujeto,
5 en donde la apoacuorina se formula como una dosis oral que comprende la apoacuorina y un soporte,
en donde de 40 mg a 80 mg de la apoacuorina están contenidos en dicha dosis oral,
en donde preferiblemente aproximadamente 40 mg de apoacuorina está contenida en dicha dosis oral.
- 10 2. La apoacuorina para uso según la reivindicación 1, en donde el síntoma asociado con esclerosis múltiple es
calidad de sueño reducida, energía reducida, humor reducido, función cognitiva reducida, o dolor.

Figura 1						
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Puntuación Compuesta de MSIS 0	78,2667	15	23,36501	6,03282		
Puntuación Compuesta de MSIS 90	74,7333	15	22,77363	5,88013		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	IC al 95%	t	df
Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90	3,53333	18,63509	4,81156	-6,78644	13,8531	0,734
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 0						
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Puntuación Compuesta de MSIS 0	70,15	20	23,37402	5,22659		
Puntuación Compuesta de MSIS 90	62	20	22,14783	4,95241		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	IC al 95%	t	df
Puntuación Compuesta de MSIS 0 - Puntuación Compuesta de MSIS 90	8,15	16,74664	3,74466	0,31233	15,98767	2,176
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 0						
Compuesto de MSIS						
Placebo; Remisión; Sin FME						
Prueba	t	df	ρ			
0-90	0,734	14	0,475			
Compuesto de MSIS						
Producto; Remisión; Sin FME						
Prueba	t	df	ρ			
0-90	2,176	19	0,042			

Figura 1

	Figura 2					
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	40,3333	15	29,30545	7,56664		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	38,3333	15	31,94117	8,24717		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	t	df
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1	2	17,40279	4,49338	-7,63734 11,63734	0,445	14
Brazo de estudio =2, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Inferior	Superior
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	50,5	20	29,05983	6,49798		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	56,75	20	32,37425	7,2391		
Diferencias emparejadas						
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1	-6,25	11,79596	2,63766	-11,77068 -0,72932	-2,37	19
Subescala de Salud Física de MSQOL Placebo; Remisión; Sin FME	Prueba	t	df			
	0-90	0,445	14	0,6633		
					-2,37	19
						0,029
						P

Figura 2

Figura 3						
Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	52,5	28	29,36047	5,54861		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	58,9286	28	27,33053	5,16498		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
				Inférieur	Superior	
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-6,42857	24,71531	4,67075	-16,01217	3,15503	-1,376
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1					27	0,180
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	48,1132	53	29,3393	4,03006		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	54,9057	53	30,57919	4,20038		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
				Inférieur	Superior	
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90	-6,79245	18,52997	2,54529	-11,89995	-1,68496	-2,669
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1					52	0,010
Subescala de Salud Física de MSQOL						
Placebo; Remisión: 1 FME	t	df	p	Prueba	t	df
Prueba 0-90	-1,376	27	0,18	0-90	-2,669	52
Subescala de Salud Física de MSQOL						
Placebo; Remisión: 1 FME	t	df	p	Prueba	t	df
Prueba 0-90	-1,376	27	0,18	0-90	-2,669	52

Figura 3

Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	29,4643	28	38,52222	7,28002		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	39,2857	28	44,32026	8,37574		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-9,82143	33,56812	6,34378	-22,83779 - 3,19493	-1,548	27
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1						0,133
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	27,3585	53	35,10429	4,82195		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	38,6792	53	42,05252	5,77636		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-11,32075	37,19945	5,10974	-21,57419 - 1,06732	-2,216	52
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1						0,031
Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL						
Placebo; Remisión; 1 FME						
	Prueba	t	df	ρ	Prueba	t
0-90	-1,548	27	0,133		0-90	-2,216
						52
						0,031

Figura 4

Figura 5		Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1						Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1						Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1					
		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 0		42,2381	28	46,44948	8,777813	Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 90		58,3333	28	43,15252	8,15506								
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 90		-13,09524	43,8284	8,28279	-30,09012	3,89964	-1,581	27	0,126										
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1																			
		Diferencias emparejadas						Diferencias emparejadas						Diferencias emparejadas					
		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 90		-14,46541	41,0906	5,64423	-25,79138	-3,13944	-2,563	52	0,013										
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1																			
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL 90		-14,46541	41,0906	5,64423	-25,79138	-3,13944	-2,563	52	0,013										
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1																			
		Sub. de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL						Sub. de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL						Sub. de Limitaciones debido a Problemas Emocionales de MSQOL					
		Plácebo; Remisión; 1 FME						Plácebo; Remisión; 1 FME						Plácebo; Remisión; 1 FME					
Prueba		t	t	df	t	t	t	df	t	t	df	t	t	df	t	t	df	P	
0,90		-1,581	-1,581	27	0,126	0,90	-2,563	52	0,013	0,90	-2,563	52	0,013						

Figura 5

Brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Dolor de MSQOL 0	61,0119	28	25,69343	4,8556		
Subescala de Dolor de MSQOL 90	64,9405	28	24,61005	4,65086		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-3,92857	14,79082	2,7952	-9,66385 -1,80671	-1,405	27
un brazo de estudio = 1, Remisión = Sí, FME total = 1						
Brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Dolor de MSQOL 0	62,4214	53	24,41531	3,3537		
Subescala de Dolor de MSQOL 90	69,2453	53	23,6281	3,24557		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-6,8239	15,97696	2,1946	-11,2277 -2,4201	-3,109	52
un brazo de estudio = 2, Remisión = Sí, FME total = 1						
Subescala de Dolor de MSQOL						
Plácebo; Remisión; 1 FME						
	Prueba	t	df	p	Prueba	Remisión; 1 FME
0-90	-1,405	27	0,171	0-90	-3,109	52

Figura 6

Figura 7						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Puntuación Compuesta de MFIS 0	48,2857	7	19,24157	7,27263		
Puntuación Compuesta de MFIS 90	43,7143	7	17,20188	6,5017		
Diferencias emparejadas						Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	4,57143	22,5378	8,51849	-16,2726 25,41542	0,537	6 0,611
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Puntuación Compuesta de MFIS 0	56	16	12,97176	3,24294		
Puntuación Compuesta de MFIS 90	48,625	16	18,93806	4,73451		
Diferencias emparejadas						Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	7,375	13,84618	3,46154	-0,00311 14,75311	2,131	15 0,050
Compuesto de MFIS						
Placebo; Recaidas; Sin FME						
Prueba	t	df	ρ		Prueba	t
0-90	0,537	6	0,611		0-90	2,131
						15 0,05

Figura 7

Figura 8						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	
Subescala Física de MFIS 0		23,1429	7	8,97085	3,39066	
Subescala Física de MFIS 90		21	7	5,8023	2,19306	
Diferencias emparejadas						
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90		2,14286	8,62996	3,26182	-5,83852 10,12424	0,657 6 0,536
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0						
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	
Subescala Física de MFIS 0		26,9375	16	5,79044	1,44761	
Subescala Física de MFIS 90		23,75	16	7,87824	1,96956	
Diferencias emparejadas						
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90		3,1875	6,52399	1,631	-0,28889 6,66389	1,954 15 0,070
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0						
Subescala Física de MFIS						
Placebo; Recalda; Sin FME		Prueba; Recalda; Sin FME		Subescala Física de MFIS		
		Prueba	t	df	p	
0-30		0,51	6	0,628	3,204	15 0,006
0-60		1,322	6	0,234	2,63	15 0,019
0-90		0,657	6	0,536	1,954	15 0,07
0-120		2,294	6	0,062	4,163	15 0,001

Figura 8

Figura 9							
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	Sig. (bilateral)
Subescala Cognitiva de MFIS 0	20,7143	7	10,35558	3,91404			
Subescala Cognitiva de MFIS 90	18,8571	7	10,97816	4,1486			
Diferencias emparejadas						t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
				Inferior	Superior		
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	1,85714	11,97815	4,52732	-9,2208	12,93509	0,41	6
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0							0,696
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	Sig. (bilateral)
Subescala Cognitiva de MFIS 0	23,375	16	8,98053	2,24513			
Subescala Cognitiva de MFIS 90	19,75	16	9,70567	2,42642			
Diferencias emparejadas						t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
				Inferior	Superior		
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	3,625	7,92359	1,9809	-0,59718	7,84718	1,83	15
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0							0,087
Subescala Cognitiva de MFIS							
Placebo; Recalda; Sin FME		Prueba; Recalda; Sin FME		Producto; Recalda; Sin FME		p	
Prueba	t	df	p	Prueba	t	df	p
0-30	0,147	6	0,888	0-30	2,61	15	0,02
0-60	1,078	6	0,323	0-60	2,766	15	0,014
0-90	0,41	6	0,696	0-90	1,83	15	0,087
0-120	1,722	6	0,136	0-120	5,053	15	0

Figura 9

Figura 10						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0	47,953	7	16,21375	6,12822		
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90	47,4023	7	17,43831	6,59106		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	0,55067	13,11664	4,95763	-11,5802 12,68154	0,111	6 0,915
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0	29,6392	16	11,4956	2,8739		
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90	38,2576	16	16,28431	4,07108		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	-8,61846	13,99408	3,49852	-16,0754 -1,16154	-2,463	15 0,026
Compuesto de Salud Física de MSQOL						
Placebo; Recalda; Sin FME						
Prueba	t	df	p			
0,90	0,111	6	0,915			
Compuesto de Salud Física de MSQOL						
Producto; Recalda; Sin FME						
Prueba	t	df	p			
0,90	-2,463	15	0,026			

Figura 10

Figura 11						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0						
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
60,6897	7	17,84546	6,74495			
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
59,2424	7	23,55606	8,90335			
Diferencias emparejadas					t	df
						Sig. (bilateral)
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0						
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
1,44729	19,92863	7,53231	-16,9836	19,87819	0,192	6
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0			Inferior	Superior		
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
38,1046	16	13,13469	3,28367			
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
50,941	16	18,98135	4,74534			
Diferencias emparejadas					t	df
						Sig. (bilateral)
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0						
Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 0 - Puntuación Compuesta de Salud Mental de MSQOL 90	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
15,09427	3,77357	-20,8795	-4,79321	-3,402	15	0,004
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0			Inferior	Superior		
Placebo; Recaída; Sin FME					Compuuesto de Salud Mental de MSQOL	
Prueba	t	df	ρ		Producto; Recaída; Sin FME	
0-90	0,192	6	0,854		Prueba	t
					0-90	-3,402
					0-90	15
						0,004

Figura 11

Figura 12						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 0	17,8571	7	23,77974	8,9879		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 90	14,2857	7	28,34734	10,71429		
Diferencias emparejadas						
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	3,57143	22,49339	8,5017	-17,2315	24,37434	0,42 6 0,689
Diferencias emparejadas						
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	6,25	16	19,36492	4,84123		
Sub. de Limitaciones debido a Problemas Fisicos de MSQOL						
Placido; Recaida; 0 FME						
Prueba	t	df	p	Prueba	t	df
0-90	-1,406	9	0,193	0-90	-2,15	15
						0,048

Figura 12

Figura 13	
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0	Media N Dev. Est. Error Est. Media
60 7 28,86751 10,91089	
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	61,4286 7 25,44836 9,61858
Diferencias emparejadas	
	Media Dev. Est. Error Est. Media
	Inferior Superior
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0 - Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	-1,42857 25,44836 9,61858 -24,9644
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 0	22,10724 -0,149 6 0,887
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0	Media N Dev. Est. Error Est. Media
48,125 16 25,68235 6,42059	
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	57,8125 16 25,94666 6,48667
Diferencias emparejadas	
	Media Dev. Est. Error Est. Media
	Inferior Superior
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 0 - Subescala de Función Cognitiva de MSQOL 90	-9,6875 16,3777 4,09443 -18,4146
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 0	-0,96044 -2,366 15 0,032
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL	
Placebo; Recaidá; Sin FME	
Prueba	t df p
0-90	-0,149 6 0,887
Subescala de Función Cognitiva de MSQOL	
Producto; Recaidá; Sin FME	
Prueba	t df p
0-90	-2,366 15 0,032

Figura 13

Figura 14						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	
Puntuación Compuesta de MSIS 0		85,1	10	19,82955	6,27065	
Puntuación Compuesta de MSIS 90		79,3	10	20,16625	6,37713	
Diferencias emparejadas						
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
Puntuación Compuesta de MSIS 0	-	5,8	16,91022	5,34748	-6,29684	17,89684
Puntuación Compuesta de MSIS 90					1,085	9
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						0,306
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						
Puntuación Compuesta de MSIS 0		Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	
Puntuación Compuesta de MSIS 90		89,8696	23	20,82024	4,34132	
Puntuación Compuesta de MSIS 90		71,5217	23	19,97469	4,16501	
Diferencias emparejadas						
		Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia	
Puntuación Compuesta de MSIS 0	-	18,34783	20,12599	4,19656	9,6447	27,05096
Puntuación Compuesta de MSIS 90					4,372	22
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						0,000
Compuesto de MSIS						
Placebo; Recaída; 1 FME					Compuesto de MSIS	
Prueba		t	df	p	Producto; Recaída; 1 FME	
0-90		1,085	9	0,306	Prueba	t
					0-90	4,372
						22
						0,000

Figura 14

Figura 15								
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df	Sig. (bilateral)	
Puntuación Compuesta de MFIS 0	51	10	15,28252	4,83276				
Puntuación Compuesta de MFIS 90	45,1	10	15,83561	5,00766				
Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	5,9	9,75762	3,08563	-1,08018	12,88018	1,912	9	0,088
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	Inferior	Superior		
Puntuación Compuesta de MFIS 0	54,8696	23	16,43528	3,42699				
Puntuación Compuesta de MFIS 90	41,2609	23	14,5609	3,03616				
Diferencias emparejadas					t	df	Sig. (bilateral)	
Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia					
Puntuación Compuesta de MFIS 0 - Puntuación Compuesta de MFIS 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	13,6087	15,43532	3,21849	6,93396	20,28343	4,228	22	0,000
Compuesto de MFIS								Compuesto de MFIS
Placebo; Recaidá; 1 FME								Producto; Recaidá; 1 FME
Prueba	t	df	p		Prueba	t	df	p
0-90	1,912	9	0,088		0-90	4,228	22	0,000

Figura 15

Figura 16						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala Física de MFIS 0	24,8	10	5,61348	1,77514		
Subescala Física de MFIS 90	21,9	10	7,37036	2,33071		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		t	df
Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	2,9	5,06513	1,60174	-0,72338	6,52338	1,811
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						9
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala Física de MFIS 0	27,087	23	5,59962	1,1676		
Subescala Física de MFIS 90	20,2174	23	7,03211	1,4663		
Diferencias emparejadas						
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media		t	df
Subescala Física de MFIS 0 - Subescala Física de MFIS 90	6,86957	7,45474	1,55442	3,64589	10,09324	4,419
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						22
Subescala Física de MFIS						
Placebo; Recaída: 1 FME						
Prueba	t	df	p			
0-90	1,811	9	0,104			
Subescala Física de MFIS						
Producto; Recaída; 1 FME						
Prueba	t	df	p			
0-90	4,419	22	0,0000			

Figura 16

Figura 17						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	Sig. (bilateral)
Subescala Cognitiva de MFIS 0	21,3	10	10,52035	3,32683		
Subescala Cognitiva de MFIS 90	19,2	10	8,4037	2,65748		
Diferencias emparejadas					t	df
Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	2,1	5,87745	1,85861	-2,10448	6,30448	1,13
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						9
			Inferior	Superior		0,288
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	Sig. (bilateral)
Subescala Cognitiva de MFIS 0	22,3043	23	10,89385	2,27152		
Subescala Cognitiva de MFIS 90	17,1739	23	8,93233	1,86252		
Diferencias emparejadas					t	df
Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
Subescala Cognitiva de MFIS 0 - Subescala Cognitiva de MFIS 90	5,13043	8,75061	1,82463	1,34639	8,91448	2,812
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						22
			Inferior	Superior		0,010
Subescala Cognitiva de MFIS						
Placebo; Recaída; 1 FME						
Prueba	t	df	ρ			
0-90	1,13	9	0,288			
				Prueba	t	df
				0-90	2,812	22
						0,01

Figura 17

Figura 18						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala Psicosocial de MFIS 0	4,9	10	1,59513	0,50442		
Subescala Psicosocial de MFIS 90	4	10	1,88562	0,59628		
Diferencias emparejadas						
Media	Dev. Est	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
Subescala Psicosocial de MFIS 0	-	0,9	1,44914	0,45826	-0,13665	1,93665
Subescala Psicosocial de MFIS 90					1,964	9
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala Psicosocial de MFIS 0	5,4783	23	2,27375	0,47411		
Subescala Psicosocial de MFIS 90	3,8696	23	2,09554	0,43695		
Diferencias emparejadas						
Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia			
Subescala Psicosocial de MFIS 0	-	1,6087	1,9007	0,39632	0,78677	2,43062
Subescala Psicosocial de MFIS 90						
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						
Subescala Psicosocial de MFIS						
Placebo; Recaída: 1 FME				Subescala Psicosocial de MFIS		
Prueba	t	df	P	Producto; Recaída: 1 FME	t	df
0-90	1,964	9	0,081	Prueba		P
				0-90	4,059	22
						0,001

Figura 18

	Figura 19						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media			
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0	37,5899	10	13,94698	4,41042			
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90	38,9356	10	11,6282	3,67716			
Diferencias emparejadas					t	df	
	Media	Dev. Est	Error Est. Media			Sig. (bilateral)	
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 2	-1,34567	5,53123	1,74913	-5,30247	2,61113	-0,769 9 0,461	
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media			
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0	37,2023	23	14,24985	2,9713			
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90	48,9443	23	16,3515	3,40952			
Diferencias emparejadas					t	df	
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media			Sig. (bilateral)	
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_0 - Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL_90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 2	-11,742	13,85737	2,88946	-17,7344	-5,74962	-4,064 22 0,001	
Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL Placebo; Recaída; 1 FME	Puntuación Compuesta de Salud Física de MSQOL						
Prueba	t	df	ρ	Prueba	t	df	
0-90	-0,769	9	0,461	0-90	-4,064	22	0,001

Figura 19

Figura 20						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	39,5	10	26,29427	8,31498		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	36,5	10	23,57612	7,45542		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	3	28,49951	9,01234	-17,3873	23,38732	0,333 9
						0,747
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0	33,4783	23	22,7853	4,75106		
Subescala de Salud Física de MSQOL 90	43,913	23	29,34731	6,11934		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Salud Física de MSQOL 0 - Subescala de Salud Física de MSQOL 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	-10,4348	18,14794	3,78411	-18,2825	-2,58702	-2,758 22
						0,011
Subescala de Salud Física de MSQOL						
Placebo; Recalda; 1 FME						
Prueba	t	df	p	Prueba	t	df
0-90	0,333	9	0,747	0-90	-2,758	22
						0,011

Figura 20

Figura 21						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	5	10	10,54093	3,33333		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	12,5	10	24,29563	7,68295		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-7,5	16,87371	5,33594	-19,5707 4,57073	-1,406	9
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						
	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0	15,2174	23	27,9398	5,82585		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	29,3478	23	34,2552	7,1427		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 0 - Subescala de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL 90	-14,1304	29,98682	6,25268	-27,0977 -1,16316	-2,26	22
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						
Sub. de Limitaciones debido a Problemas Físicos de MSQOL						
Placebo; Recaída; 1 FME						
	Prueba	t	df	p		
Prueba	0-90	-1,406	9	0,193		

Figura 21

Figura 22						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Dolor de MSQOL 0	48,6667	10	27,54121	8,7093		
Subescala de Dolor de MSQOL 90	49	10	25,81032	8,16194		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est	Error Est. Media			Sig. (bilateral)
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-0,33333	13,35184	4,22222	-9,88466	9,218	-0,079
un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1						9
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media		
Subescala de Dolor de MSQOL 0	50,0725	23	25,56667	5,33103		
Subescala de Dolor de MSQOL 90	68,7681	23	24,00135	5,00463		
Diferencias emparejadas					t	df
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media			Sig. (bilateral)
Subescala de Dolor de MSQOL 0 - Subescala de Dolor de MSQOL 90	-18,6957	20,69473	4,31515	-27,6447	-9,74658	-4,333
un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1						22
Subescala de Dolor de MSQOL						
Placebo; Recaída; 1 FME						
Prueba	t	df	p	Prueba	t	df
0-90	-0,079	9	0,939	0-90	-4,333	22
						0

Figura 22

Figura 23						
Brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Función Social de MSQOL 0	46,6667	10	10,54093	3,33333		
Subescala de Función Social de MSQOL 90	59,1667	10	13,29276	4,20354		
Diferencias emparejadas						Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Función Social de MSQOL 0 - Subescala de Función Social de MSQOL 90 un brazo de estudio = 1, Remisión = No, FME total = 1	-12,5	17,67767	5,59017	-25,1458 0,14584	-2,236	9 0,052
Brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	Media	N	Dev. Est.	Error Est. Media	t	df
Subescala de Función Social de MSQOL 0	44,2029	23	23,08783	4,81415		
Subescala de Función Social de MSQOL 90	61,5942	23	17,89756	3,7319		
Diferencias emparejadas						Sig. (bilateral)
	Media	Dev. Est.	Error Est. Media	Intervalo de confianza al 95% de la diferencia		
Subescala de Función Social de MSQOL 0 - Subescala de Función Social de MSQOL 90 un brazo de estudio = 2, Remisión = No, FME total = 1	-17,3913	20,0871	4,18845	-26,0776 -8,70499	-4,152	22 0,000
Subescala de Función Social de MSQOL						
Placebo; Recaidá; 1 FME						
Prueba	t	df	p	Prueba	t	df
0-90	-2,236	9	0,052	0-90	-4,152	22
						0

Figura 23