

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tratamiento con Interferón Beta-1a

Efectos al Año de Tratamiento con Interferón Beta-1a en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Remisiones y Recaídas

University of British Columbia, Vancouver, Canadá; Mount Sinai Hospital, Nueva York, EE.UU.

Nuevos Biomarcadores y su Valor como Predictores para Esclerosis Múltiple

Università degli Studi di Napoli "Federico II"; Consiglio Nazionale delle Ricerche, Nápoles, Italia

Efectos del Interferón Beta-1a Subcutáneo en la Esclerosis Múltiple

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Fuente: BMC Neurology 18(1): 1-9, Sep 2018

Autores: Traboulsee A, Li D, Miller A y colaboradores

Institución: University of British Columbia, Vancouver, Canadá; Mount Sinai Hospital, Nueva York, EE.UU.

Traducción textual: Interferón Beta-1a Subcutáneo 3 Veces por Semana en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Remisiones y Recaídas: Efectos al Año de Tratamiento sobre las Variables Clínicas, las Variables Radiológicas y la Actividad de la Enfermedad

Título: Effect of Interferon beta-1a Subcutaneously Three Times Weekly on Clinical and Radiological Measures and No Evidence of Disease Activity Status in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis at Year 1



Efectos al Año de Tratamiento con Interferón Beta-1a en Pacientes con Esclerosis Múltiple con Remisiones y Recaídas

El tratamiento con interferón beta-1a subcutáneo tres veces por semana tuvo beneficios precoces y persistentes sobre parámetros clínicos y radiológicos en pacientes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas, independientemente de las características basales de la enfermedad, incluida su gravedad.

Introducción y objetivos

El presente estudio surge del análisis *post hoc* de los datos generados por el estudio PRISMS (*Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*), un estudio controlado y con doble enmascaramiento, en pacientes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas (EMRR), que demostró que el interferón beta-1a (IFN β -1a) subcutáneo (s.c.) 3 veces por semana reducía el número de recaídas, el riesgo de progresión de la discapacidad y el número de lesiones activas en la resonancia magnética (RMN), en comparación con un placebo. En la fase de extensión de 2 años del estudio PRISMS, se comprobó la continuidad de estos beneficios clínicos y radiológicos.

Si bien la mayoría de los estudios para evaluar la efectividad de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) en la esclerosis múltiple (EM) han analizado los resultados a los 2 años, en los últimos años se han diseñado estudios con evaluación de las variables de resultado al transcurrir un año del TME, ya que se ha comprobado que el estado clínico denominado “sin evidencia de enfermedad activa” (SEEA) al año se correlaciona con la ausencia de progresión de la discapacidad a los 7 años.

El presente estudio fue llevado a cabo para analizar la eficacia del IFN β -1a s.c. 3 veces por semana en pacientes con EMRR, sobre criterios de resultado clínicos, radiológicos y de progresión de la discapacidad, durante el primer año del estudio PRISMS.

Pacientes y métodos

Los pacientes incluidos en el estudio PRISMS tenían entre 18 años y 50 años, diagnóstico confirmado de EMRR (criterios de Poser), antecedentes de ≥ 2 recaídas en los 2 años previos y puntaje entre 0 y 5 en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir IFN β -1a (44 μ g o 22 μ g) s.c. 3 veces por semana por 2 años, o un placebo. Las dosis asignadas se alcanzaron después de un período estandarizado de dosis escalonadas crecientes. Los pacientes fueron reevaluados clínicamente cada 3 meses y por RMN cada 6 meses. Un subgrupo de pacientes tuvo, además, estudios mensuales de RMN T1 con gadolinio (T1Gd+). La gravedad de la recaída fue cuantificada con la disminución del puntaje de la escala de Scripps (0 a 7 puntos: leve; 8 a 14 puntos: moderada; ≥ 15 puntos: grave). El análisis *post hoc* se hizo al completar el primer año, sobre las diferencias entre los tratamientos entre sí y entre los tratamientos y el placebo. Se incluyeron las siguientes variables de resultado: tasa anualizada de recaídas (TAR); riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 meses; tiempo hasta la primera recaída; proporción de pacientes sin recaídas en los meses 3, 6, 9 y 12.

Las variables radiológicas de resultado incluyeron: número promedio de lesiones T2 activas; porcentajes mensuales de pacientes sin lesiones T1Gd+; promedios acumulados de lesiones T2 activas, de lesiones T1Gd+ y de lesio-

nes activas únicas combinadas. Se realizaron también análisis de subgrupos, estratificados por características basales preespecificadas que incluían edad, sexo, puntaje EDSS, número de recaídas al inicio y carga de morbilidad.

El análisis de las TAR entre los grupos se hizo con un modelo binomial negativo ajustado por el puntaje EDSS basal, por el número de recaídas en los 2 años previos al estudio y por la carga de morbilidad. La proporción de pacientes libres de recaídas se analizó con un modelo logístico ajustado por el centro de tratamiento. El número de lesiones T2 activas/paciente/RMN y el porcentaje de pacientes con la condición SEEA se calcularon con un modelo binomial negativo. Los valores se informan como medias, desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

La población por intención de tratar del estudio PRISMS estuvo compuesta por 560 pacientes, asignados en forma aleatoria para recibir IFN β -1a 22 μ g (n = 189), IFN β -1a 44 μ g (n = 184), o un placebo, en forma s.c., 3 veces por semana. La cohorte de pacientes que fue asignada aleatoriamente para realizar controles mensuales de RMN estuvo compuesta por 205 pacientes que recibieron IFN β -1a a 22 μ g (n = 67), IFN β -1a a 44 μ g (n = 68) o un placebo (n = 70). Las características demográficas basales fueron similares en todos los grupos.

El tratamiento con ambas dosis de IFN β -1a redujo la actividad clínica y radiológica de la enfermedad al año de tratamiento, en comparación con un placebo. La TAR fue significativamente más baja en los pacientes con IFN β -1a 44 μ g (media [IC 95%]: 0.92 [0.78 a 1.09]) y con IFN β -1a 22 μ g (1.01 [0.86 a 1.19]), con respecto al placebo (1.49 [1.29 a 1.72]), lo que representa reducciones del 38% y del 32%, respectivamente (p < 0.001).

El tiempo hasta la primera recaída fue significativamente mayor en ambos grupos de tratamiento con IFN β -1a (p < 0.001). El incremento de la proporción de pacientes libres de recaídas con respecto al placebo fue significativo a partir del tercer mes con el IFN β -1a 44 μ g (71.7% frente a 60.8%; p = 0.0230) y a partir del sexto mes con el IFN β -1a 22 μ g (56.5% frente a 40.3%; p = 0.0019). El IFN β -1a 44 μ g redujo significativamente el número de recaídas con respecto al placebo en todos los trimestres, mientras que el IFN β -1a 22 μ g lo hizo a partir del sexto mes. El riesgo de progresión de la discapacidad se redujo con ambas dosis de IFN β -1a, con respecto al placebo.

Ambas dosis de IFN β -1a redujeron significativamente la media (\pm DE) de lesiones T2 activas/paciente/RMN, en comparación con el placebo (1.16 \pm 1.94 y 1.95 \pm 3.41 frente a 3.83 \pm 4.57, p < 0.001). La proporción

de pacientes libres de lesiones T2 al año fue significativamente más alta en los grupos que recibieron IFN β -1a que en el grupo placebo (p < 0.001). El análisis de los datos de la cohorte 2 (RMN mensual) mostró que el tratamiento con IFN β -1a redujo significativamente la actividad radiológica de la enfermedad, en comparación con el placebo, a partir del segundo mes.

El análisis por subgrupos mostró que las estimaciones puntuales y los IC 95% indicaron beneficios significativos del tratamiento con IFN β -1a 44 μ g en todos los subgrupos. La detención de la progresión de la discapacidad se observó más claramente en las mujeres y en los pacientes con alta carga de morbilidad. Un número significativamente mayor de pacientes con IFN β -1a alcanzaron la condición SEEA (libre de recaídas, sin progresión de la discapacidad y sin lesiones T2 activas).

Discusión y conclusiones

Los hallazgos de este análisis *post hoc* del estudio PRISMS, sobre los datos obtenidos después de un año del inicio del tratamiento, demuestran que ambas dosis de IFN β -1a s.c. tuvieron beneficios significativos, tanto clínicos como radiológicos, en comparación con un placebo. Los resultados son congruentes con los reportados por el estudio PRISMS a los 2 años de inicio del tratamiento. El IFN β -1a s.c. 3 veces por semana se asoció con mayor tiempo hasta la aparición de una recaída, con menor riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 meses y con mejoría de los parámetros radiológicos, a partir del segundo mes y hasta el duodécimo mes. Estos resultados se mantuvieron en el análisis de subgrupos, en un amplio rango de pacientes, independientemente de las características basales de la enfermedad.

El estudio también evaluó el impacto de la gravedad de la recaída sobre la proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de resultado combinados. Una mayor cantidad de pacientes que recibieron IFN β -1a lograron alcanzar la condición SEEA en comparación con el placebo, independientemente de la gravedad de la recaída.

El estudio comprobó que los beneficios obtenidos por el IFN β -1a eran precoces, congruentes y se mantenían en el tiempo. Los efectos beneficiosos precoces se mantuvieron durante 4 años de seguimiento en la población de pacientes con enfermedad altamente activa al inicio. Los pacientes con dosis acumuladas mayores y con mayor duración del tratamiento parecen experimentar mejores resultados clínicos.

En conclusión, el tratamiento con IFN β -1a s.c. 3 veces por semana tuvo beneficios precoces y persistentes sobre los parámetros clínicos y radiológicos de los pacientes con EMRR, independientemente de las características basales de la enfermedad, incluida su gravedad.

Fuente: Clinical Immunology
183:249-253, Oct 2017

Autores: Lanzillo R, Carbone F,
Matarese G y colaboradores

Institución: Università degli
Studi di Napoli "Federico II";
Consiglio Nazionale delle
Ricerche, Nápoles, Italia

Traducción textual: Análisis
Inmunometabólico de Pacientes
con Esclerosis Múltiple e
Identificación de Nuevos
Biomarcadores Predictores de
la Actividad de la Enfermedad
durante el Tratamiento con
Interferón Beta-1a

Título: Immunometabolic
Profiling of Patients with
Multiple Sclerosis Identifies New
Biomarkers to Predict Disease
Activity During Treatment with
Interferon beta-1a



Nuevos Biomarcadores y su Valor como Predictores para Esclerosis Múltiple

Los autores de este estudio buscaron detallar nuevos biomarcadores disponibles para la esclerosis múltiple y su valor como predictores de la actividad de esta afección. Concluyeron que MCP-1 podría estar involucrado en procesos inflamatorios en pacientes vírgenes de tratamiento con esclerosis múltiple, mientras que IL-6 y leptina se relacionarían con la discapacidad.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante, neurodegenerativa que es inmunomediada y que tiene presentaciones clínicas variables.

Es un trastorno autoinmune mediado por células T, que se caracteriza por migración periférica de linfocitos hasta el sistema nervioso central, con consecuente daño a la mielina, y que, para lograr resultados favorables a largo plazo, depende de un diagnóstico e intervención tempranos.

La identificación de biomarcadores podría predecir la aparición de esta enfermedad en poblaciones con alto riesgo y esto permitiría estrategias de intervención que puedan prevenir la aparición de esta.

Existen estudios actualmente en curso con biomarcadores que distinguen factores como la biodisponibilidad farmacológica y el nivel de respuesta de los pacientes. La búsqueda de marcadores de detección fácil y no invasiva puede predecir la actividad y progresión de la enfermedad. Existe gran expectativa con respecto al desarrollo y estudio de estos marcadores y su aplicación clínica. En el presente estudio se buscó identificar biomarcadores inmunometabólicos que puedan predecir resultados clínicos y radiológicos en pacientes con EM tratados con interferón beta-1a.

Materiales y métodos

Fueron incluidos en el estudio 45 pacientes con EM, 22 vírgenes de tratamiento farmacológico y 23 bajo tratamiento con interferón beta-1a.

En la visita de inicio los datos registrados fueron la duración de la enfermedad, la evolución de la enfermedad, la evaluación mediante la escala de estado de incapacidad extendida (EDDS, por su sigla en inglés) y la frecuencia anual de recidiva en los 2 años anteriores. Se realizó seguimiento cada 3 meses, aplicando la escala EDDS y registrando las recidivas clínicas, que fueron definidas como síntomas nuevos o reactivación de déficits previos durante un período mínimo de 24 horas al menos 30 días después del episodio anterior.

El tratamiento con corticoides se permitió en casos de recidiva según consulta clínica y se registró.

Los marcadores inmunometabólicos, como ligando soluble de CD40 (scd40L), molécula de adhesión intercelular-1 soluble (sICAM-1), proteína quimioattractora de monocitos-1 (MCP-1), mieloperoxidasa (MPO), interleuquina (IL)-6, resistina, leptina y receptor soluble del factor de necrosis tumoral (sTNF-R) fueron evaluados al inicio, mientras que la resonancia magnética se evaluó al inicio, al sexto y al duodécimo mes.

Resultados

Asociación al inicio de niveles de MCP, IL-6 y leptina en pacientes con EM en cuanto a actividad y gravedad del diagnóstico

Los niveles séricos de marcadores inmunometabólicos fueron evaluados en 22 pacientes vírgenes de tratamiento con EM.

Se evaluó si la concentración sérica se correlacionaba con la actividad de la enfermedad y su gravedad, como la pre-

Tabla 1. Asociación entre niveles séricos de biomarcadores inmunometabólicos y actividad de la enfermedad evaluada como la presencia o ausencia de lesiones reforzadas con gadolinio en pacientes vírgenes al tratamiento con esclerosis múltiple (n = 22). Los datos se expresan como medianas [mínima; máxima].

	Lesiones reforzadas con gadolinio en resonancia magnética		p
	Ausencia (n = 12)	Presencia (n = 10)	
sCD40-L (ng/ml)	1.99 [1.26; 3.62]	1.94 [0.55; 3.68]	0.674
sTNF-R (ng/ml)	1.5 [0.81; 4.6]	1.32 [0.86; 7.24]	0.582
MCP-1 (ng/ml)	1.07 [0.72; 1.66]	0.70 [0.40; 1.02]	0.006
MPO (ng/ml)	362 [230.5; 489.1]	353.6 [110.4; 437.1]	0.674
sICAM-1 (ng/ml)	596 [502; 1663]	579 [417; 1134]	0.390
IL-6 (pg/ml)	0.34 [0; 7.7]	0.32 [0; 2.61]	0.790
Resistina (ng/ml)	13.5 [4.6; 16.1]	7.7 [5.1; 23.6]	0.582
Leptina (ng/ml)	17.6 [3.8; 76.8]	23.4 [2.6; 57.2]	0.987

sencia o ausencia de lesiones reforzadas por gadolinio a nivel cerebral, presencia o ausencia de recaídas en los últimos 3 meses, la EDDS y su puntaje al inicio y el número de recaídas en los últimos dos años.

El estudio observó que los pacientes con lesiones reforzadas con gadolinio al inicio tenían niveles menores de MCP-1 al compararlos con pacientes sin refuerzo. No se observaron correlaciones entre estos marcadores y la ausencia o presencia de recaídas en los últimos 3 meses.

Niveles de sCD40L, IL-6, leptina y sTNF-R como marcadores predictivos de tratamiento con interferón beta-1a

Se evaluó si los niveles de marcadores analizados al inicio fueron predictivos acerca de la evolución de la enfermedad con respecto al año siguiente, en pacientes bajo terapia con interferón beta-1a.

Luego de remover el efecto de algunas covariables (como el sexo, el índice de masa corporal, la edad de inicio, entre otras) surgió como un predictor significativo de las recaídas posibles durante el año siguiente, el sCD40-L. El aumento de 1 ng/ml de sCD40-L al inicio se asoció con un aumento de 2.45 veces en el número de recaídas durante el año de seguimiento, y esto indicaría que niveles altos de sCD40-L al inicio se asociaron con un número más alto de recaídas en el año siguiente.

El análisis, además, reveló que IL-6 y leptina podrían actuar como biomarcadores de la actividad de la enfermedad, dado que un incremento promedio del nú-

mero de recaídas en un factor de 1.39 y 1.02, respectivamente, se observó por cada pg/ml de aumento de IL-6 y por cada ng/ml de leptina.

Al considerar estos marcadores dentro del mismo modelo, se confirmó el efecto independiente de cada uno de ellos.

Posteriormente se evaluaron las lesiones con refuerzo de gadolinio a nivel cerebral durante el año de seguimiento y se observó que sTNF-R fue un predictor significativo de la actividad de la enfermedad, que se asoció con casi la duplicación del recuento de lesiones por cada unidad de ng/ml desde su incremento hasta el inicio.

Los niveles de leptina de inicio fueron predictivos de mayor actividad patológica evidenciada por resonancia magnética, dado que su valor más alto fue predictivo de un mayor número de lesiones reforzadas con gadolinio en el año de seguimiento.

Estos efectos se confirmaron cuando ambos predictores se evaluaron en el mismo modelo.

Discusión

Existen varios estudios realizados durante la última década que han aportado significativamente al entendimiento de los mecanismos moleculares que vinculan el estado nutricional, las respuestas inmunes y las metabólicas. Durante la respuesta inmune, la generación de células T y su función son reguladas para garantizar protección contra patógenos y prevenir la aparición de enfermedades autoinmunes.

Las células T son controladas por distintas vías meta-

bólicas. Un mediador común entre el metabolismo y el sistema inmunitario, es el tejido adiposo, mediante su función endocrina de secreción de moléculas como las adipoquinas, como leptina, adiponectina, resistina, IL-6, entre otras.

Por este motivo, la alteración de la fisiología del tejido adiposo podría asociarse con una pérdida de balance de la expresión de adipoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, contribuyendo a la activación autoinmune inducida por obesidad. Esto fue confirmado por estudios que demuestran que la desregulación metabólica que ocurre en el sobrepeso y la obesidad podría alterar la tolerancia inmune. La inflamación del cerebro fue correlacionada con la obesidad en la EM, y estos pacientes presentan niveles altos de leptina, resistina y visfatina y menores niveles de adiponectina.

Algunos estudios han también relacionado un índice de masa corporal alto en adultos jóvenes con un aumento del riesgo de presentar EM.

Existen investigaciones que revelan que el perfil inmunometabólico en pacientes con EM se encontraría alterado.

Dada la relación entre las respuestas metabólicas e inmunes involucradas en la aparición de enfermedades autoinmunes como la EM, los investigadores evaluaron los niveles de distintos biomarcadores.

Este análisis reveló que los niveles de MCP-1 son menores en pacientes vírgenes al tratamiento y con presencia de lesiones reforzadas con gadolinio en la resonancia magnética, frente a pacientes sin actividad patológica en esta última. Existen datos que también demuestran que los niveles de MCP-1 en el líquido cefalorraquídeo son menores en pacientes agudos, en relación con aquellos con EM estable y esto pueda relacionarse con la actividad predominante de los linfocitos T-helper 1 durante el período agudo de la enfermedad.

Se observó que, en pacientes vírgenes al tratamiento, los niveles de IL-6 y leptina se correlacionaron con los puntajes de la EDDS, y esto sugiere que en pacientes con un puntaje de mayor gravedad clínica se encuentran valores séricos más elevados de estos marcadores. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica

que se involucra en respuestas inmunes, y un estudio ha reportado que este marcador se asociaría con el curso clínico de la EM, con una correlación positiva con el número de recaídas en sujetos femeninos.

La leptina se relaciona con la regulación del peso corporal, pero, además, influiría en el equilibrio de la activación inmune y la autotolerancia. La leptina estaría relacionada con la actividad patológica de la EM, dado que un aumento significativo en los niveles séricos fue observado antes de la primera recaída clínica en pacientes bajo tratamiento con interferón beta-1a.

Los datos de este estudio sugieren que tanto IL-6 y leptina no estarían solo involucradas en la patogénesis de la enfermedad, sino que, además, sus niveles se correlacionarían con su gravedad.

La posibilidad de predecir el curso de la enfermedad y el empleo de los biomarcadores para evaluación de la eficacia terapéutica es un objetivo importante en la monitorización y el pronóstico de la EM.

Niveles altos de IL-6, sCD40-L y leptina al inicio se asociaron con baja respuesta a la terapia con interferón beta-1a durante el primer año de tratamiento. Además, los niveles altos de sCD40-L, IL-6 y leptina se vincularon con una mayor frecuencia de recaída y un mayor riesgo de sufrir al menos una recaída durante el año siguiente.

Conclusiones

Según los autores, la MCP-1 podría estar involucrada en procesos inflamatorios en pacientes vírgenes de tratamiento con EM, mientras que IL-6 y leptina se relacionarían con la discapacidad. Además, IL-6 y leptina, en conjunto con sCD40-L serían predictores de la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con interferón beta-1a, mientras que los niveles de leptina y TNF-R se relacionan con riesgo de presentar lesiones agudas evidenciables en la resonancia magnética. Estos datos deberían ser confirmados y repetidos en estudios con una muestra de mayor tamaño. Los autores concluyen en que la realización de perfiles inmunometabólicos iniciales puede ser una herramienta útil para predecir la progresión de la EM en pacientes con tratamiento con interferón beta-1a.

Fuente: Journal of Clinical Neuroscience 59:175-178, Ene 2019

Autores: Rojas J, Sanchez F, Cristiano E y colaboradores

Institución: Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Traducción textual: Pérdida de Volumen Cerebral y Ausencia de Actividad de la Enfermedad durante 3 Años en Pacientes con Esclerosis Múltiple bajo Tratamiento con Interferón Beta-1a Subcutáneo

Título: Brain Volume Loss and no Evidence of Disease Activity Over 3 Years in Multiple Sclerosis Patients Under Interferon Beta-1a Subcutaneous Treatment



Efectos del Interferón Beta-1a Subcutáneo en la Esclerosis Múltiple

Los pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta-1a durante 3 años y sin actividad de la enfermedad, tuvieron menor porcentaje de pérdida de volumen cerebral anualizado en comparación con aquellos con actividad de la enfermedad.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa crónica, que constituye la primera causa de discapacidad física de origen no traumático. Afecta a adultos jóvenes de entre 18 y 40 años. La pérdida del volumen cerebral anualizado (PVCA) se utiliza para evaluar la pérdida de tejido crónico en los pacientes afectados, y diversos estudios demostraron su utilidad como medida de daño tisular en el sistema nervioso central (SNC) para valorar la actividad de la enfermedad, específicamente al incluirlo en forma combinada con otros parámetros para evaluar la EM en períodos de remisión o recaídas (EMRR). Se propusieron diversas medidas compuestas de actividad de la enfermedad en la evaluación de la EM. Entre ellas, la combinación sugerida para evaluar la ausencia de actividad de la enfermedad (NEDA) fue la clínica (ausencia de recaídas y progresión) y las imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM) (ausencia de nuevas lesiones o agrandamiento de las existentes en imágenes ponderadas en T2 o con refuerzo con gadolinio). La progresión de la enfermedad se evaluó en la escala de discapacidad *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Se encontró un incremento en la PVCA en pacientes con actividad de la enfermedad persistente y se señaló como un potencial marcador de progresión y de actividad de la afección. No obstante, no se estableció una relación clara entre la PVCA y la NEDA.

El objetivo de este estudio fue describir y comparar el porcentaje de la PVCA y la NEDA en personas con EMRR duran-

te los primeros tres años de tratamiento con interferón beta-1a (IFN-beta) subcutáneo.

Métodos

La EMRR se definió según criterios validados y los pacientes se incorporaron de forma prospectiva, en forma consecutiva, en un centro de EM del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, entre enero de 2011 y enero de 2014. El comienzo de la enfermedad se definió como la detección del primer signo o síntoma que indicó desmielinización del SNC, como nervios ópticos, tronco cerebral, médula espinal u otras regiones no atribuibles a otras afecciones. La evaluación clínica inicial en todos los casos se realizó por un neurólogo con experiencia en enfermedades desmielinizantes. Los pacientes elegibles fueron aquellos con más de 18 años, en etapas iniciales de la enfermedad (menos de 3 años), con un puntaje mínimo de discapacidad en la escala EDSS (3 o menos) y el primer tratamiento utilizado fue el IFN-beta en dosis de 44 µg por vía subcutánea 3 veces por semana. A los 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento con IFN-beta se obtuvieron imágenes de RM; asimismo, se consideraron las imágenes basales y al comienzo del tratamiento, y se recabó la información clínica. En los siguientes 3 años y cada 6 meses se evaluaron la clínica y las imágenes obtenidas por RM. Los criterios de valoración de la investigación fueron los datos demográficos y clínicos, la NEDA determinada por la ausencia de recaídas por clínica, la ausencia de actividad de nuevas lesiones focales en la RM (ausencia de nuevas lesiones o agrandamiento de las existentes en imágenes ponderadas en T2 o con refuerzo

con gadolinio) y ausencia de progresión de la discapacidad confirmada por un incremento en el puntaje en la escala EDSS de 1.5 puntos y confirmado después de 3 a 6 meses, la PVCA en las imágenes por RM entre el inicio y anualmente después de comenzado el tratamiento. La pérdida de volumen cerebral durante el seguimiento longitudinal se determinó mediante un programa informático. Los participantes no debían tener recaídas y debían haber presentado, por lo menos, un intervalo de un mes en caso de haber recibido corticoides.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos electrónica diseñada específicamente para esta investigación. Los participantes se dividieron según su estado de NEDA (sí o no) durante el seguimiento, y se describió y comparó la PVCA entre los grupos.

Las comparaciones se realizaron mediante las pruebas de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y de *chi* al cuadrado. Se realizó análisis de regresión lineal paso a paso para evaluar las contribuciones según el estado de NEDA, las variables demográficas y clínicas, y las imágenes obtenidas por RM para predecir la PVCA.

Resultados

Se incluyeron 87 pacientes, con una edad promedio al comienzo de la enfermedad de 33 ± 6 años; el 65.5% fueron mujeres. La duración de la enfermedad fue de 48 ± 6 meses. La media del tiempo de seguimiento fue de 40 ± 4.3 meses y ningún paciente se perdió del seguimiento.

El 44.8% de los participantes ($n = 39$) presentó NEDA a los 3 años de seguimiento. En la Tabla 1 se describe longitudinalmente, la actividad de la enfermedad durante el seguimiento.

Durante el primer año de tratamiento con IFN-beta, la pérdida promedio de PVCA fue de -0.75%, a los 2 años de -0.56% y a los 3 años, de -0.51%.

El porcentaje de PVCA entre el inicio y los 24 meses en los pacientes con NEDA fue de -1.1% contra -1.54% en aquellos sin NEDA ($p < 0.001$), mientras que entre el inicio y los 36 meses fue de -1.43% contra -2.1%, respectivamente ($p < 0.001$), y hubo mayor PVCA entre el inicio y el primer año (-0.72% y -0.81, respectivamente, $p = 0.003$).

Discusión

Comentan los autores que en su estudio de pacientes con EMRR de reciente diagnóstico, el tratamiento inmunomodulador con IFN-beta durante 3 años produjo menor porcentaje de PVCA y el logro de NEDA, en comparación con aquellos con actividad de la enfermedad. Durante el primer año de tratamiento con IFN-beta, la pérdida promedio de PVCA fue de -0.75%, a los 2 años de -0.56% y a los 3 años, de -0.51%. Cuando se realizó la estratificación según NEDA, el porcentaje de PVCA entre el inicio y los 24 meses en los pacientes con NEDA fue de -1.1% contra -1.54% en aquellos sin NEDA; por su parte, entre el inicio y los 36 meses fue de -1.43% contra -2.1%, respectivamente, y hubo mayor PVCA entre el inicio y el primer año (-0.72% y -0.81, en el mismo orden). Consideran que la mayor PVCA durante el primer año se debe el fenómeno de pseudoatrofia observado en los pacientes que comienzan el tratamiento con fármacos inmunomoduladores, mientras que la reducción observada durante el segundo y el tercer año es similar a la de los pacientes bajo tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y con actividad de la afección controlada. Cuando se realizó la estratificación según la actividad de la enfermedad, aquellos con NEDA persistieron con menor tasa de atrofia durante el seguimiento, mientras que, en los sujetos con actividad de la enfermedad, hubo un incremento en el porcentaje de PVCA. Diversos estudios demostraron el impacto clínico y cognitivo de la PVCA en los pacientes con EM. La pérdida de volumen cerebral también se asoció con deterioro clínico, aun en estadios iniciales de la enfermedad.

Con respecto al impacto del tratamiento con IFN-beta subcutáneo por más de 2 años sobre la pérdida del volumen cerebral, los ensayos previos arrojaron resultados controvertidos. La presente investigación demostró mayor pérdida de volumen cerebral en los pacientes con actividad de la enfermedad durante el seguimiento. En un metanálisis de 2014 se encontró una disminución en la PVCA en los pacientes bajo tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, en comparación con placebo, y a mayor re-

Tabla 1. Descripción longitudinal por actividad de la enfermedad durante el seguimiento.

	NEDA, N (%)	Ausencia de recaídas, N (%)	Ausencia de progresión en la EDSS, N (%)	Ausencia de nuevas lesiones* en la RMN, N (%)
Año 1	63 (72.4)	66 (75.8)	81 (93)	64 (73.5)
Año 2	45 (51.7)	54 (62)	75 (86.2)	50 (57.4)
Año 3	39 (44.8)	49 (56.3)	72 (82.7)	41 (47.1)

NEDA, ausencia de actividad de la enfermedad; EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; RMN, resonancia magnética nuclear.

*Lesiones nuevas o agrandamiento de las lesiones en imágenes ponderadas en T2 o con refuerzo con gadolinio.

ducción en la atrofia cerebral menos progresión de la discapacidad. En este estudio se observó que aproximadamente el 45% de los pacientes logró la NEDA a los 3 años de seguimiento. Estos hallazgos difirieron de investigaciones previas, probablemente debido a la posibilidad de sesgo de selección en la presente muestra (pacientes con actividad de la enfermedad leve). No obstante, el objetivo de este estudio no fue describir el porcentaje de pacientes con NEDA a los 3 años, sino describir y comparar la tasa anual de pérdida de volumen cerebral en individuos con EMRR durante los primeros 3 años de tratamiento con IFN-beta, según el estado de NEDA.

Las principales limitaciones de este ensayo fueron el escaso número de participantes y el período breve de seguimiento. Si bien la atrofia cerebral se considera un marcador indirecto de neurodegeneración, las determinaciones mediante imágenes obtenidas por RM pueden estar sujetas a múltiples factores de confu-

sión, como el consumo de alcohol, el hábito de fumar, la deshidratación y la expresión de apolipoproteína E, así como a factores técnicos.

Conclusiones

La pérdida del volumen cerebral es relevante en la EM debido a que es un biomarcador de los procesos neurodegenerativos, que se traducen en deterioro físico y cognitivo en los pacientes afectados. Este estudio demostró una reducción de la pérdida del volumen cerebral a partir del año de tratamiento con IFN-beta, especialmente en los pacientes sin signos clínicos o radiológicos de actividad de la enfermedad. Los autores concluyen que, si un paciente con EM logra el control de su enfermedad en cuanto a los parámetros clásicos (recaídas, puntaje en la EDSS y RM convencional), hay mayor probabilidad de presentar menor PVCA. Por el contrario, en los casos con persistencia de la actividad de la enfermedad, es esperable mayor PVCA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com



Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Esclerosis Múltiple 2. Tratamiento con Interferón Beta-1a** fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.