

Colección

Trabajos Clave

Serie

Esclerosis Múltiple

Acetato de Glatiramer

Espectroscopia por Resonancia Magnética Cerebral y Discapacidad Clínica en la Esclerosis Múltiple

Wayne State University School of Medicine, Detroit, EE.UU.

Journal of Neuroimaging
27:97-106, 2017



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Espectroscopia por Resonancia Magnética Cerebral y Discapacidad Clínica en la Esclerosis Múltiple

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

The Relationship between Brain MR Spectroscopy and Disability in Multiple Sclerosis: 20-Year Data from the U.S. Glatiramer Acetate Extension Study

de

Khan O, Seraji-Bozorgzad N, Sidi Y y colaboradores

integrantes de

Wayne State University School of Medicine, Detroit, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Journal of Neuroimaging

27:97-106, 2017

En los pacientes con esclerosis múltiple, tratados durante 20 años con acetato de glatiramer, el cociente de las concentraciones de N-acetil aspartato total y creatinina total y el volumen de la lesión en la secuencia T1 fueron las variables en la espectroscopia protónica que mejor se correlacionaron con los umbrales de discapacidad en las escalas clínicas.

Introducción

En los pacientes con esclerosis múltiple (EM), las imágenes ponderadas en T1 y T2, en la resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio, son indicadores sensibles de la actividad de la enfermedad, pero no de la afección subyacente o la progresión. De hecho, las correlaciones entre los resultados de la RMN convencional y la incapacidad neurológica, valorada con la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), son moderadas y muy variables, posiblemente como consecuencia de que el volumen de las lesiones en T2 no permite distinguir entre el edema, la desmielinización, la pérdida axonal y la gliosis en la sustancia blanca aparentemente normal. Además, las deficiencias neurológicas pueden ser secundarias a lesiones no detectadas en la médula, el tracto piramidal o el nervio óptico, en tanto que las lesiones amplias subcorticales pueden ser asintomáticas.

En cambio, las técnicas no convencionales, como la espectroscopia protónica por RMN (¹H-MRS, por su sigla en inglés), son particularmente útiles para mejorar la especificidad cualitativa y cuantitativa de las imágenes. Estos estudios son más sensibles a los cambios en la sustancia gris, los cuales se relacionan mejor con la incapacidad neurológica, respecto de las alteraciones de la sustancia blanca.

El acetato de glatiramer (AG) es un agente inmunomodulador, aprobado en diversos países para el tratamiento de la EM en remisión y recidiva (EMRR). El objetivo del presente estudio fue analizar las posibles correlaciones entre los hallazgos en la RMN y las mediciones de progresión de la incapacidad, como la EDSS, el *Functional System* (FS) y el *Ambulation Index* (AI), en una cohorte de pacientes con EM tratados con AG (20 mg/ml por día por vía subcutánea [AG20]), como único tratamiento modificador de la enfermedad, durante 20 años. Se comunican los resultados de los 39 pacientes del subestudio de RMN, sometidos a ¹H-MRS luego de 20 años de terapia con AG20.

Pacientes y métodos

En el estudio original, a doble ciego y de 36 meses de duración (GA-9001) se incluyeron pacientes con EM según los criterios de Poser, puntaje de 0 a 5 en la EDSS y, al menos, dos recidivas en los dos años previos al estudio. En la fase abierta de extensión del GA-9001 (GA-9004) se incluyeron los enfermos que completaron el GA-9001. Los pacientes originalmen-

te asignados a placebo iniciaron el tratamiento con AG20, en tanto que los enfermos tratados con AG20 desde el comienzo continuaron con el mismo esquema terapéutico. En 2012, los participantes del GA-9004 fueron invitados a participar en el subestudio de RMN. Las valoraciones funcionales se realizaron con la EDSS, el FS (piramidal, sensitivo, mental, cerebeloso, del tronco encefálico, vesical e intestinal y visual) y el AI; se consideraron los puntajes observados en la evaluación más cercana a la RMN.

Las correlaciones entre las mediciones en la RMN y entre éstas y las variables de incapacidad (EDSS, FS y AI) se estimaron con coeficientes de correlación de Spearman. Se analizó la influencia de las mediciones de la RMN sobre los niveles de discapacidad, definidos sobre la base de un umbral de 2 puntos en la EDSS y el FS piramidal (menos de 2 puntos, subgrupo de menor discapacidad; 2 puntos o más, grupo de mayor incapacidad) y de 3 puntos, sólo para el FS piramidal. Mediante modelos de regresión de variables múltiples se identificaron las variables que contribuyeron, de manera sustancial, a la estimación de los niveles de incapacidad. El sexo y la edad, la duración de la EM y la exposición a AG al momento de la realización de la RMN fueron las variables consideradas.

Resultados

El 86% (64 de 74) de los pacientes que permanecían en el GA-9004 en noviembre de 2012 aceptaron participar en el subestudio de RMN, realizado en nueve centros. En 39 de ellos (61%) se realizó ¹H-MRS, luego de 20 años de tratamiento con AG20.

La edad promedio, al momento de realizar la RMN, fue de 56.2 años, en tanto que la EM tenía una duración de 27.3 años, en promedio. El tiempo de exposición diaria a AG20 fue de 19.1 años, en promedio. El intervalo máximo entre la valoración de la EDSS y la RMN fue de menos de 6 meses (171 días); el puntaje global promedio de la EDSS en la totalidad de la cohorte fue de 3.6 ± 2.5 . El 46% de los pacientes (n = 18) tenía puntajes < 3 (13 enfermos [33%] presentaron un puntaje < 2). Sólo 11 sujetos (28%) alcanzaron 6 puntos o más a los 20 años del estudio.

Las correlaciones entre las variables de la RMN fueron en la dirección esperada. Por ejemplo, los volúmenes de las lesio-

Tabla 1. Coeficientes de correlación de Spearman (r_s) para los puntajes del *Functional Systems* y el *Ambulation Index*, obtenidos de manera transversal, y la evolución en la RMN.

	Puntaje total en la EDSS	FS piramidal	FS cerebeloso	FS del tronco encefálico	FS mental	FS sensitivo	FS vesical/intestinal	FS visual	Puntaje del AI
tNAA/tCr	-0.540*	-0.510*	-0.540*	-0.527*	-0.249	-0.459*	-0.315	-0.337*	-0.526*
Volumen de la sustancia blanca	-0.514*	-0.466*	-0.631*	-0.379*	-0.276	-0.403*	-0.134	-0.197	-0.481*
Volumen de la sustancia gris	-0.346*	-0.331*	-0.309	-0.252	-0.221	-0.338*	-0.190	-0.132	-0.306
Volumen cerebral total	-0.146	-0.135	-0.463*	-0.090	0.110	-0.057	0.217	-0.022	-0.175
Volumen de la lesión en T1 ponderada	0.486*	0.452*	0.398*	0.389*	0.172	0.280	0.293	0.424*	0.343*
Volumen de la lesión en T2 ponderada	0.433	0.394*	0.307	0.400*	0.111	0.182	0.296	0.453	0.295

EDSS, *Expanded Disability Status Scale*; FS, *Functional Systems*; AI, *Ambulation Index*; tNAA/tCr, cociente entre el N-acetil aspartato total y la creatinina total.

* $p < 0.5$

nes en las imágenes ponderadas en T1 y T2 se correlacionaron inversamente con los volúmenes de la sustancia blanca, la sustancia gris y cerebral total. Asimismo, los cocientes entre las concentraciones de N-acetil aspartato total y creatinina total (tNAA/tCr), un indicador del daño metabólico acumulado como consecuencia de la pérdida o la disfunción neuronal/axonal, se correlacionaron positivamente con el volumen cerebral total.

El cociente de concentración tNAA/tCr se asoció de manera fuerte, inversa y significativa con el puntaje total de la EDSS, con los puntajes individuales del FS y con las puntuaciones del AI. Este parámetro fue el que mejor se correlacionó con las mediciones de incapacidad. El volumen de la sustancia blanca también se correlacionó significativamente con el puntaje total de la EDSS, la mayoría de los puntajes individuales del FS y el AI. El volumen de la sustancia gris se correlacionó significativamente con el puntaje total de la EDSS y los puntajes del FS piramidal y sensitivo ($p < 0.05$ en todos los casos), en tanto que la correlación entre el volumen de la sustancia gris, el FS cerebeloso y el AI estuvo en el límite de la significación estadística. El volumen de la sustancia blanca sólo se vinculó con el FS cerebeloso. El volumen de la lesión en las imágenes ponderadas en T1 también se correlacionó, de manera sustancial, con casi todas mediciones de incapacidad (Tabla 1).

El cociente de concentración tNAA/tCr contribuyó con el 23%, 30% y 22% en los niveles de discapacidad, definidos por el puntaje de 2 o más en la EDSS, de dos o más en el FS piramidal y de 3 o más en el FS piramidal, respectivamente. En el mismo orden, el volumen de la lesión en T1 explicó el 16%, 32% y 20% de la discapacidad, estimada con los mismos umbrales.

Conclusión

Los resultados del presente estudio realizado en pacientes con EMRR seguidos durante 20 años indican que la ¹H-MRS es útil para identificar la pérdida tisular, potencialmente vincula-

da con la discapacidad neurológica. El cociente de concentración tNAA/tCr y el volumen de la lesión en T1 se asociaron fuertemente con la discapacidad, estimada a partir de los umbrales definidos de la EDSS y el FS. Los hallazgos coinciden con los de trabajos anteriores, en los cuales la concentración reducida de NAA se correlacionó con la pérdida o la disfunción neuronal/axonal. Los estudios futuros que combinen variables funcionales y estructurales en la RMN serán de gran ayuda para dilucidar los efectos del AG sobre los mecanismos que participan en la fisiopatogenia de la EM. La inclusión de valoraciones medulares y cognitivas permitiría comprender mejor la historia natural de la enfermedad a largo plazo, y los efectos de las distintas opciones terapéuticas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154424