

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE MÁRTIR



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LAS BANDAS OLIGOCLONALES DE
TIPO IGM FRENTE A LÍPIDOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Doctorando:
Sara Ribes García

Director:
Dr. Bonaventura Casanova Estruch

A mis padres y hermana, por todo lo que me han dado para ser quien soy.
A Iván, por apoyarme incondicionalmente.
A Fernando, por plantar esta semilla.

"Si te caes siete veces, levántate ocho"
Proverbio japonés

AGRADECIMIENTOS

Nada más acabé el grado en Medicina, fue mi tutor del trabajo final de grado quien me incitó a hacer la tesis doctoral. Es por ello que, a la primera persona a la que quiero agradecer este proyecto, es al Dr. Fernando Gómez. Realmente sin él esto no hubiese sido posible. Gracias por eso y por resolver las incontables dudas de estadística.

En segundo lugar quiero agradecer al Dr. Bonaventura Casanova el haber creído en mí, y haber aceptado dirigir esta tesis. Tuve ya la suerte de contar con su tiempo y ayuda durante la realización de mi trabajo final de grado, compartiendo sus conocimientos de la esclerosis múltiple. Años después ha seguido orientándome y ayudándome para perfeccionar el resultado final de este proyecto.

A la Dra. Aranzazu Juan, por su disponibilidad y asesoramiento cuando he necesitado ayuda, por su apoyo para resolver los contratiempos que surgían.

A Raquel Gasque, Jessica Castillo y Sara Carratalà, por haberse cruzado en mi camino. Creo que no llegan a imaginarse lo que he podido aprender de ellas, que también con sus propios proyectos, son fuente de motivación.

A todos los pacientes que participaron voluntariamente y sus familias. Por permitirme aprender lo que no se explica en los libros, y comprender la esclerosis múltiple desde otro punto de vista.

A mis familiares y amigos más cercanos, por sus palabras de apoyo y muestras de cariño a lo largo de estos años.

Sin todas las personas mencionadas este trabajo no sería posible, por lo que también les pertenece.

RESUMEN

Las bandas oligoclonales (BOC) de tipo IgM en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se han identificado como un marcador de peor pronóstico en la esclerosis múltiple (EM). El objetivo de esta tesis doctoral fue examinar si la presencia de BOC IgM frente a lípidos de la mielina se relacionaba con la evolución de la EM mediante el estudio de variables clínicas, analítica o radiológicas. Se realizó un estudio observacional, ambispectivo y de base individual, en el que se incluyeron 116 pacientes. De ellos, 95 presentaron BOC IgM frente a lípidos, siendo el lípido predominante la fosfatidilcolina. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, aunque los pacientes con BOC IgM frente a lípidos presentaron peores valores respecto a las variables recogidas. Al realizar el análisis según la presencia o no de BOC IgM frente a los diferentes lípidos de la mielina, sí que se objetivaron diferencias con significación. Entre ellas destacan, que los paciente con BOC IgM frente a gangliósidos presentaron mejores tiempos en la prueba funcional del 9HPT; los paciente con BOC IgM frente a esfingolípidos presentaron una mayor carga lesional en la RM y una mayor afectación medular difusa; los paciente con BOC IgM frente a fosfatidilcolina presentaron más criterios de Barkhof y niveles patológicos de neurofilamentos en el LCR; y el grupo con BOC IgM frente a fosfatidiletanolamina presentaron mayor afectación medular. En conclusión, nuestro estudio sugiere que la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos podría tener un papel como biomarcador en la EM, pudiendo identificar pacientes con un riesgo incrementado de mala evolución e individualizar el tratamiento farmacológico según el perfil de cada paciente

PALABRAS CLAVE

Bandas oligoclonales, Biomarcadores, Enfermedades desmielinizantes, Esclerosis múltiple, Neuroinmunología, Lípidos de la mielina.

ABSTRACT

IgM oligoclonal bands (OCMBs) against myelin lipids in the cerebrospinal fluid (CSF) have been identified as a marker for poor prognosis in multiple sclerosis (MS). The aim of this doctoral thesis was to examine the relation between OCMBs against myelin lipids and the evolution of MS by studying clinical, analytical or radiological variables. An observational, ambispective and individual-based study was conducted. We selected 116 patients, out of whom 95 had OCMBs against myelin lipids. The predominant lipid recognized was phosphatidylcholine. No statistically significant differences were observed between both groups, although patients with OCMBs against myelin lipids presented worse values of the variables collected. However, statistical significance was reached when the sample was analysed according to the presence of OCMBs against the different myelin lipids. For example, the patients with OCMBs against gangliosides reached better scores in the 9HPT; the patients with OCMBs against sphingolipids had an increased lesion load in the MRI and diffuse spinal cord involvement; the group with OCMBs against phosphatidylcholine met more Barkhof criteria and had pathological levels of neurofilaments in the CSF; and the group with OCMBs against phosphatidylethanolamine presented greater spinal cord involvement. In conclusion, our study suggests that OCMBs against the different myelin lipids could have a role as a biomarker of MS, being able to identify patients with an increased risk of poor outcome and therefore individualize the treatment according to the profile of each patient.

KEY WORDS

Biomarkers; Demyelinating diseases; Myelin lipids; Multiple sclerosis; Neuroimmunology; Oligoclonal Bands.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AG: Acetato de glatiramero
BHE: Barrera Hematoencefálica
BOC: Bandas Oligoclonales
BPF: Fracción del Parénquima Cerebral (del inglés *Brain Parenchymal Fraction*)
CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
DIT: Diseminación en Tiempo (del inglés *Disseminated In Time*)
DIS: Diseminación en Espacio (del inglés *Disseminated In Space*)
EDSS: *Expanded Disability Status Scale*
EM: Esclerosis Múltiple
EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FME: Fármaco Modificador de la Enfermedad
IFN: Interferón
IL: Interleuquina
IM: Intramuscular
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
MSFC: *Multiple Sclerosis Functional Composite*
MSSS: *Multiple Sclerosis Severity Score*
NF: Neurofilamentos
NFI: Neurofilamentos de cadena ligera
OCT: Tomografía de Coherencia Óptica
PC: Fosfatidilcolina
PE: Fosfatidiletanolamina
PI: Fosfatidilinositol
PS: Fosfatidilserina
RM: Resonancia Magnética
SC: Subcutáneo
SCA: Síndrome Clínico Aislado
SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*
SNC: Sistema Nervioso Central
SNP: Sistema Nerviosos Periférico
TNF: Factor de Necrosis Tumoral
VEB: Virus Epstein Barr
9HPT: *Nine Hole Peg Test*

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	5
2.1 Epidemiología de la EM	6
2.2 Etiología y factores de riesgo de la EM	7
2.3 Fisiopatología	10
2.4 Síntomas	13
2.5 Formas clínicas	15
2.6 Diagnóstico	16
2.7 Tratamiento	26
2.8 Marcadores pronósticos	35
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
3.1 Hipótesis	42
3.2 Objetivos	42
4. MATERIAL Y MÉTODOS	43
4.1 Diseño del estudio	44
4.2 Ámbito del estudio	44
4.3 Población de estudio	44
4.4 Tamaño muestral	45
4.5 Variables del estudio	45
4.6 Fuentes de datos	49
4.7 Análisis de datos del estudio	55
5. RESULTADOS	57
5.1 Descripción de la muestra estudiada	58
5.2 Estudio comparativo de las características demográficas y clínicas	59
5.3 Estudio evolutivo de los pacientes	63
5.4 Resultados de las pruebas funcionales	68
5.5 Resultados de los Z-scores y la MSFC	73
5.6 Resultados de la MSSS	76
5.7 Resultados de las pruebas de imagen	77
5.8 Citoquinas	84
5.9 Neurofilamentos	86
6. DISCUSIÓN	87
6.1 Estudio de las características demográficas de la muestra	88
6.2 Estudio evolutivo de la discapacidad de la EM	89
6.3 Estudio de los resultados de las pruebas funcionales	90
6.4 Estudio de los resultados de las pruebas de imagen	93
6.5 Estudio de los resultados de los biomarcadores del LCR	96
6.6 Limitaciones del estudio	97
7. CONCLUSIONES	101
8. BIBLIOGRAFÍA	105
9. ANEXOS	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de la EM.	18
Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.	60
Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.	61
Tabla 4. Evolución temporal de la discapacidad en función de la presencia de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.	64
Tabla 5. Resultados de las pruebas funcionales según la presencia de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.	71
Tabla 6. Resultados de las pruebas de imagen (RM) según la presencia de las diferentes BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.	79
Tabla 7. Resultados del análisis de atrofia cerebral en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.	83
Tabla 8. Resultados del análisis de atrofia cerebral en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a PC.	84
Tabla 9. Índice IgM/albúmina y niveles de citoquinas (pg/ml) en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.	85
Tabla 10. Cuantificación de neurofilamentos (pg/ml) en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen en sagital potenciada en T2, en un paciente con EM, visualizándose múltiples lesiones hiperintensas de morfología ovalada.....	22
Figura 2. Imagen en sagital en secuencia T2, visualizándose múltiples lesiones hiperintensas confluyentes, formando una lesión más grande con borde en forma de “sierra”.	22
Figura 3. Imagen sagital en secuencia T2, visualizándose lesión típica de “dedos de Dawson”.	23
Figura 4. Imagen en plano axial en secuencia T1 de un paciente con EMRR. Se objetivan los “agujeros negros” distribuidos en la sustancia blanca. Imagen obtenida del artículo de Sahraian et al. (80)	23
Figura 5. Imagen en plano axial en secuencia T1 tras la administración de gadolinio. Se objetiva lesión (flecha) con realce en anillo incompleto. Imagen obtenida del artículo de Do Amaral et al. (83).....	24
Figura 6. Imagen en plano sagital de la médula espinal en un paciente con EM, en la que se objetivan lesiones en secuenciaT2 hiperintensas. Imagen extraída del artículo de Moccia et al. (82)	25
Figura 7. Imagen en sagital en secuencia T2 en la que se objetivan dos lesiones hiperintensas a nivel de protuberancia.	26
Figura 8. Reconstrucción de la superficie cortical a partir de la RM utilizando FreeSurfer. Imagen extraída del artículo de Pirondini et al. (187).....	50
Figura 9. Diferenciación de sustancia blanca y sustancia gris. Imagen extraída del videotutorial sobre el software FreeSurfer, disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=Mv-ECowxq2o	51
Figura 10. Representación de las estructuras corticales. Imagen extraída del videotutorial sobre el software FreeSurfer, disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=Mv-ECowxq2o	51
Figura 11. Ejemplo de segmentación manual utilizando el software ITK-SNA.	52
Figura 12. Análisis de la presencia de BOC IgM en LCR y suero.....	54
Figura 13. Tecnología SIMOA.	55
Figura 14. Diagrama de flujo con los criterios de exclusión.....	58
Figura 15. Frecuencia de las BOC IgM frente a los diferentes lípidos.....	59
Figura 16. Evolución temporal de la discapacidad mediante la escala EDSS en función de la presencia o no de BOC IgM frente lípidos.....	63
Figura 17. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 4 como desenlace en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos.....	65
Figura 18. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 6 como desenlace en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos.....	66
Figura 19. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 4 o 6 en función de la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.	67
Figura 20. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados del 9HPT en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.	68
Figura 21. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba de 8 metros marcha en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.....	69
Figura 22. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba SDMT en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.....	70
Figura 23. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba 9HPT en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.....	74

Figura 24. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba 8 metros marcha en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.	74
Figura 25. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba SDMT en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.	75
Figura 26. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la MSFC en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.	76
Figura 27. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la MSSS en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.	77
Figura 28. Diagrama de barras con el porcentaje de pacientes afectados con las diferentes categorías de carga lesional, en la primera y última RM.	78
Figura 29. Diagrama de barras con el porcentaje de pacientes afectados según el número de criterios de Barkhof presentados en la primera y última RM.	81
Figura 30. Diagrama de barras con el tipo de afectación medular en la primera y última RM. .	82

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado.....	124
Anexo 2. Puntuación en la escala EDSS.	125
Anexo 3. 9-Hole Peg Test.	126
Anexo 4. Test 8 metros marcha.	127
Anexo 5. Symbol Digit Modalities Test.	128
Anexo 6. Multiple Sclerosis Severity Score.	129

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC). A nivel epidemiológico, constituye la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa (1), considerándose un problema sanitario de elevada magnitud por la repercusión que tiene a nivel social (2), sanitario y económico (3).

Los pacientes afectados de EM tienen una morbilidad mayor a la población general, con repercusión en la calidad de vida. Su etiología sigue siendo desconocida (4), aunque probablemente tenga relación con una infección vírica (5). Pese a que en los últimos años se ha avanzado en el tratamiento de la EM con la aprobación de nuevos fármacos modificadores de la enfermedad (FME), la EM sigue siendo una enfermedad sin tratamiento curativo y por tanto con una progresión que se ve reflejada en una discapacidad mayor en el paciente.

Varios factores clínicos influyen en el pronóstico de la EM, como la edad de inicio de la enfermedad, el sexo del paciente o la forma clínica de inicio de la EM (6). Existen tres formas principales de EM en función de su evolución clínica (7): la EM remitente-recurrente (EMRR) en la que se suceden brotes sintomáticos, que remiten y reaparecen, pudiendo estar el paciente entre los brotes asintomático; la EM secundaria progresiva (EMSP) en la que la EMRR cursa con un empeoramiento continuo y gradual de la clínica; y la EM primaria progresiva (EMPP) en la que la progresión de la enfermedad se da desde el inicio de los síntomas.

Con el propósito de objetivar el grado de discapacidad residual tras los brotes de EM, se han creado diferentes escalas, siendo la más utilizada en la práctica diaria la escala EDSS (del inglés *Expanded Disability Status Scale*) (8). Esta escala cuantifica del 0 al 10 el déficit neurológico residual. En líneas generales, el 0 implica la ausencia de discapacidad; de 1 a 3,5 un déficit neurológico residual sin repercusión en la capacidad de deambulación; del 4 al 5,5 una deambulación inferior a los 500 metros; a partir del 6 la necesidad de ayuda para la deambulación, a partir del 8 el paciente precisa de una silla de ruedas y 10 implica el fallecimiento secundario a la EM.

Como se ha comentado, la EM es una enfermedad progresiva, y han sido muchos los estudios que se han realizado para intentar predecir su evolución. Sin embargo, la evolución clínica es sólo uno de los pilares que facilitan prever dicha progresión. Con la mayor accesibilidad a las pruebas de imagen como la resonancia magnética (RM) se ha podido asociar el nivel de atrofia medible en la RM con un mayor deterioro cognitivo y discapacidad en los pacientes (9), llegando a recomendarse su uso como marcador en ensayos clínicos para evaluar el nivel de neuroprotección de los fármacos estudiados (10).

Otro de los marcadores pronósticos disponibles de mayor utilidad lo constituye el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (9). Por una parte tiene valor diagnóstico, ya que la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG, aunque no es un marcador específico de EM, sí suele identificar la presencia de una enfermedad de origen desmielinizante. Su positividad junto con la presencia de otros criterios clínicos y radiográficos constituyen los criterios de Mc Donald para el diagnóstico de la EM. Por otra parte, el análisis del LCR también tiene utilidad pronóstica, ya que la positividad de BOC de tipo IgM se ha relacionado con una mayor progresión de la enfermedad alcanzando precozmente puntuaciones elevadas en la escala EDSS.

Recientemente se ha profundizado en el estudio de las BOC de tipo IgM, analizando su papel como anticuerpos frente a lípidos presentes en las superficies neurales. La positividad de BOC IgM frente a lípidos en el LCR se ha identificado como un biomarcador más preciso de mal pronóstico, relacionándose tanto con marcadores clínicos como con hallazgos en la RM. Sin embargo, aquellos pacientes que no presentan bandas de IgM frente a lípidos tienen una evolución muy similar a aquellos que no tienen BOC de IgM (9).

Dado que las BOC de IgM pueden dirigirse frente a diferentes lípidos (fosfatidilcolina, esfingomielina, gangliósidos...), el análisis de éstos, podría favorecer la identificación de diferentes subgrupos de pacientes en función de la gravedad de la enfermedad, objetivada mediante variables clínicas como el número de brotes, o la discapacidad cuantificada mediante escalas; mediante los hallazgos de pruebas

complementarias como la RM o el LCR; o incluso de la respuesta óptima o subóptima al tratamiento recibido.

Como se muestra a lo largo de la introducción, son múltiples los estudios que han intentado profundizar en la identificación de aquellos factores pronósticos de la EM, siendo uno de ellos la presencia de bandas de IgM frente a lípidos. Sin embargo, hasta donde nuestro conocimiento nos ha permitido investigar, no hemos encontrado estudios que analicen y relacionen la presencia de BOC IgM frente a lípidos con variables pronósticas clínicas, radiográficas y con otros biomarcadores del LCR. Por lo tanto, se considera relevante realizar un estudio observacional y ambispectivo para conocer la posible asociación entre las características clínicas y radiológicas en relación con los biomarcadores del LCR, y su impacto sobre la discapacidad.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1 Epidemiología de la EM

La EM es una enfermedad desmielinizante, de origen autoinmune y de evolución progresiva, que afecta al SNC. Fue a finales del siglo XIX cuando Jean-Martin Charcot acuñó el término “*sclérose en plaque disseminée*” para hacer referencia a un grupo de pacientes con síntomas neurológicos, y en cuyas autopsias se objetivaron placas distribuidas por la médula espinal, troncoencéfalo y cerebro (11). Varios han sido los términos que se han utilizado a lo largo de la historia para describir la EM, ya que nueva información iba apareciendo conforme se profundizaba en su estudio y también gracias a la contribución aportada por nuevas técnicas diagnósticas como la RM.

Actualmente, la EM es considerada como la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Estados Unidos, y constituye, en este grupo poblacional, la causa más frecuente de discapacidad de etiología no traumática (12). Kingwell et al (13) realizaron una revisión sistemática sobre la incidencia y prevalencia de la EM en Europa (tanto globalmente como analizando países de forma aislada). Pese a que los resultados son heterogéneos, se estima que en España la EM afecta en torno a 72-77 sujetos por 100.000 habitantes, con una incidencia de hasta 5,3 casos por 100.000 habitantes. Se ha descrito que la prevalencia de la EM se ha incrementado en los últimos años en probable relación con una infraestimación de la prevalencia reportada en estudios previos, las mejoras en el diagnóstico (mayor disponibilidad de pruebas complementarias como la RM), la mayor exposición a factores etiológicos y debido también a un aumento de la supervivencia de la población (14).

Generalmente la EM aparece entre los 30 y 50 años, aunque en algunos casos puede presentarse antes de los 18 años (EM pediátrica) o después de los 50 años (EM tardía). La edad media y mediana para el inicio de la EM son los 30 y 23,5 años, apareciendo antes en las mujeres que en los hombres (1). Estos datos se corroboraron en un estudio realizado en nuestro medio describiéndose una afectación

predominante en la Comunidad Valenciana de mujeres con una edad alrededor de los 30 años (15).

2.2 Etiología y factores de riesgo de la EM

La etiología de la EM es desconocida, pero parece ser indispensable la existencia de un factor ambiental, generalmente en forma de infección, en un sujeto genéticamente predispuesto (16). La teoría más descrita postula que debe existir un “mimetismo molecular” entre los anticuerpos que se desarrollan frente a un patógeno (generalmente un virus), y la proteína básica de mielina que constituye la vaina de mielina del sistema nervioso. El virus más relacionado con la aparición de la EM en diversos estudios epidemiológicos (5) es el virus de Epstein Barr (VEB), aunque se han descrito otros como el virus de la varicela zóster, el herpes virus y el citomegalovirus. También se ha asociado con bacterias, como la *Chlamydia pneumoniae* o el *Helicobacter pylori*.

Resulta complicado señalar un único factor de forma aislada como el causante de la EM, y parece ser que es la integración de varios factores de riesgo los que actúan como desencadenantes de la enfermedad. Entre ellos destacan (17,18):

- Factores genéticos. Se ha observado que el riesgo de desarrollar EM es mayor en aquellos sujetos que tienen antecedentes familiares de EM, y el riesgo de desarrollar la enfermedad se relaciona con el número de genes que compartan los miembros de la familia. El alelo que se ha relacionado con más riesgo de agregación familiar es el HLA-DRB1*1501.
- Factores ambientales. Han sido múltiples los estudios realizados para señalar qué factores ambientales se relacionan con la EM. De ellos los más relevantes son:
 - VEB. En los últimos años se han incrementado las investigaciones que señalan al VEB como factor causal de la EM. En estudios de seroprevalencia se ha objetivado que la mayoría de los adultos, entre el

90-95%, ha tenido contacto con el virus: en la infancia generalmente de forma asintomática o subclínica y en la adolescencia produciendo la mononucleosis infecciosa. En el estudio realizado recientemente por Bjornevik et al (19), se documentó que en aquellos pacientes con antecedentes de infección por el VEB, el riesgo de desarrollar la EM era 32 veces superior. A nivel fisiopatológico, una vez que el virus contacta con el huésped, generalmente a través de secreciones orales, infecta las células epiteliales y los linfocitos B. En estas células, el VEB es capaz de permanecer latente mediante mecanismos que evitan la respuesta inmune, y sintetiza proteínas, entre las que se incluyen los antígenos nucleares del VEB (20). Se ha demostrado que la existencia de anticuerpos de tipo IgG frente a estas proteínas, son una de las causas de la patogénesis de la EM, relacionándose forma significativa su titulación con la aparición de la enfermedad (21), mediante mecanismos que favorecen la reactividad cruzada con antígenos de la mielina y perpetúan los mecanismos de autoinflamación. El papel del VEB como causante de la EM tiene cada vez más evidencia, no sólo por haberse documentado una mayor incidencia de la enfermedad tras la infección de la mononucleosis, sino también por la titularidad elevada de anticuerpos contra los antígenos nucleares del VEB, y por la presencia del VEB en estudios anatomopatológicos de la EM. (19). La infección por el VEB es un precipitante de la EM, sin embargo no todos los pacientes que hayan tenido contacto con el virus van a desarrollar una EM; se necesita una base genética y la presencia de otros factores ambientales para desarrollarla. Sin embargo, la evidencia de que para que se desarrolle la EM se requiera de la infección por el VEB como factor indispensable, ha abierto recientemente nuevas líneas de investigación para la prevención o tratamiento de la enfermedad a partir de un abordaje etiológico, quizás con una vacuna dirigida frente al VEB (22). Esto no sólo podría prevenir la aparición de enfermedades autoinmunes en las que el VEB representa un papel fundamental, como en la EM o el

lupus eritematoso sistémico, sino también de patología oncológica como el linfoma de Burkitt (23).

- Tabaquismo. El tabaquismo no sólo se ha relacionado con el riesgo de aparición de la EM, sino que también influye en su evolución, incrementando el riesgo de conversión tanto de un síndrome clínico aislado (SCA) a una forma de EM clínicamente definida, o de una forma de EMRR a una forma secundaria progresiva; así como en un empeoramiento de la discapacidad (24).
- Situación geográfica y vitamina D. Se ha documentado que los países situados entre los 40 y 60 grados de latitud, tanto en el hemisferio Norte como en el Sur, tienen más población afectada de EM. Este fenómeno se ha explicado mediante los diferentes niveles de exposición a la radiación ultravioleta y por tanto de vitamina D. Es por ello, que niveles elevados de vitamina D podrían tener función protectora en el desarrollo de EM.

Los factores ambientales comentados previamente han sido los que más evidencia han demostrado con el desarrollo de la EM. Sin embargo, existen otros factores descritos que también aumentan su incidencia, como un mayor índice de masa corporal, el mes de nacimiento (mayor riesgo en mayo y menor riesgo en noviembre) (25), o la migración a países con elevada prevalencia de EM. Otros, como el embarazo, ejercen un efecto beneficioso sobre los brotes.

Aunque todos los factores mencionados se han relacionado con la incidencia de la EM, se precisa de un mayor estudio y experimentación para saber con exactitud los mecanismos moleculares que expliquen la aparición, desarrollo y progresión de la enfermedad. Únicamente entonces, y con el objetivo de disminuir la incidencia, se podrían plantear de forma más precisa, estrategias terapéuticas y preventivas, como por ejemplo el desarrollo de una vacuna frente al VEB (actualmente en primera fase de ensayo clínico), una dieta rica en vitamina D, una mayor exposición al sol y evitar el tabaquismo activo y pasivo.

2.3 Fisiopatología

El desarrollo de la EM es un proceso complejo, de etiología multifactorial, en la que se interrelacionan factores del paciente y ambientales produciendo una alteración autoinmune crónica, cuya patogénesis final es la destrucción de la mielina, proteína sintetizada por los oligodendrocitos y que envuelve los axones, facilitando así la transmisión de los estímulos nerviosos. En la EM se produce una afectación más selectiva del sistema nervioso central (SNC), debido a que la síntesis y composición de la mielina difiere entre el SNC y el periférico (SNP): en el SNC la mielina se forma por los oligodendrocitos, pudiendo mielinizar varios axones, mientras que en el SNP se desarrolla por las células de Schwann, y cada célula de Schwann forma una sola vaina de mielina (26).

El axón conforma la prolongación más larga del cuerpo de las neuronas, y su membrana plasmática, denominada axolema, está formada, al igual que el resto de las membranas celulares, de lípidos: fosfolípidos (los más abundantes, y entre ellos la fosfatidilcolina), glucolípidos y colesterol (27). Estos lípidos, entre otras funciones, participan en la regeneración axonal, sirven de fuente de energía, y actúan como moléculas de señalización (28). El axón, como se ha comentado, está rodeado por la membrana plasmática de los oligodendrocitos, mediante varias capas superpuestas, conformando las vainas de mielina. La mielina está formada por proteínas características, entre las que se incluyen la proteína proteolípídica y la proteína básica de mielina, pero no contiene lípidos específicos que no estén presentes en otras membranas celulares. Sin embargo, el ratio lípidos:proteínas es mayor en la mielina, representando los lípidos el 70-80% del peso seco de la mielina (27). Además, una parte considerable del colesterol del organismo, cerca de un 20%, está ubicado en el cerebro, conformando las membranas de las vainas de mielina, con un papel fundamental en la mielinización y regeneración axonal. Esta elevada concentración de colesterol en la mielina, permite aislar los axones, facilitando la transmisión de los impulsos nerviosos (29).

A nivel fisiopatológico, se considera que existen dos etapas en la esclerosis múltiple: la primera en la que predomina la inflamación, produciéndose la destrucción de la mielina, y una segunda en la que destaca la degeneración axonal (30).

En la primera etapa, típica de los brotes de la EMRR, se produce una destrucción de la mielina mediada por linfocitos T. Los linfocitos T reaccionan contra antígenos propios de la mielina, como la proteína básica de la mielina, la proteína proteolípídica o la glucoproteína oligodendrocítica de la mielina; y esta reacción de hipersensibilidad retardada provoca la liberación de mediadores inflamatorios, como las citoquinas, entre las que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o las interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8) (31). Estos factores inflamatorios inducen la activación de los macrófagos, que fagocitan las vainas de mielina, iniciando la desmielinización (32). El primer cambio objetivable a nivel anatomopatológico, es la apoptosis de oligodendrocitos (33), reflejo de la activación de la microglía.

Para que esta inflamación se produzca, tiene que existir una activación periférica de los linfocitos T, para que puedan atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y entrar al SNC. Han sido muchos los estudios que han intentado descifrar en el modelo experimental de la EM (la encefalomiелitis autoinmune experimental) dicho mecanismo fisiopatológico (34,35). Se postula como una hipótesis la del mimetismo molecular (36), que sugiere que antígenos externos (por ejemplo, de un virus) presentan homología con antígenos propios del SNC. Los antígenos externos serían captados por las células presentadoras de antígenos, y se presentarían junto con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II a los linfocitos T CD4 y a los linfocitos B, creándose linfocitos autorreactivos contra antígenos propios del SNC. Estas células inflamatorias liberan moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas que lesionan la membrana basal de los vasos del SNC, atravesando la BHE (37).

Los linfocitos B tienen además un papel fundamental en la presentación a las células T de antígenos de la mielina a partir del HLA-DR15, que condiciona una mayor proliferación espontánea de los linfocitos T citotóxicos (CD8), fenómeno denominado "autoproliferación", que no sólo inicia el fenómeno autoinflamatorio, sino que lo

mantiene en el tiempo. Esta participación de las células B, justificaría la elevada eficacia que tienen en el tratamiento de la EM los fármacos anti-CD20.

Sin embargo, se han descrito otros mecanismos que producen la destrucción de la mielina pero que no dependen de la activación exógena de las células inflamatorias. Existe evidencia de que sólo los linfocitos T activados son capaces de atravesar la BHE; sin embargo, las neuronas eléctricamente activas pueden suprimir la activación del CMH a través de las células gliales, disminuyendo la activación de los linfocitos T y por tanto la infiltración de células inflamatorias en el SNC (38,39). Además, las células gliales interfieren también en la inflamación ya que no sólo son capaces de modular la activación del CMH, sino también de estimular localmente la síntesis de moléculas como citoquinas, entre ellas el $TNF\alpha$, que como se ha comentado previamente estimulará a los macrófagos con la destrucción de mielina o con la apoptosis de los oligodendrocitos (40).

Este control neuronal de la respuesta inmune podría ser la causa de la variabilidad individual que existe sobre la localización de las placas de EM (38), ya que se ha visto que aquellas áreas con activación de células gliales, representan zonas de daño tisular, donde posteriormente se formarán las placas de desmielinización. Además, a partir de estudios con gadolinio, se ha visto que el daño axonal precede a la activación de los procesos inflamatorios, ya que en el momento en el que se objetivaron dichas lesiones, la BHE estaba intacta. Eso sugiere que exista un mecanismo fisiopatológico de la EM que se inicie a nivel central con la activación de la microglía (41).

En la segunda etapa, se refleja el efecto residual inflamatorio de la primera etapa, que debido a la activación de los linfocitos T, predominantemente los CD8, se produce una liberación de mediadores inflamatorios, citoquinas, y radicales libres, que inducen daño axonal. Recientemente se ha visto que estos cambios inflamatorios influyen en la función de las mitocondrias neuronales, afectando a la producción del adenosín trifosfato a partir de la alteración en los canales de Na^+/K^+ ATPasa, que acaba alterando el intercambio de Na^+/Ca^{+2} . El aumento de calcio intracelular produce

disfunción mitocondrial y lesiones de tipo hipóxicas, lesionando los axones, e induciendo neurodegeneración y una disminución del proceso de remielinización (42).

Cuando se produce el desequilibrio entre los fenómenos degenerativos y los reparadores, se produce la apoptosis de los oligodendocitos y la desmielinización, creándose las “placas” típicas descritas en la EM (41). Éste fenómeno de degeneración axonal, es el principal factor para el desarrollo de una EM progresiva. Es por ello que a un mayor número de brotes en los pacientes, se ha relacionado con un mayor daño axonal (37). Por tanto, el control de los mecanismos inflamatorios de la primera fase de la enfermedad podría limitar la neurodegeneración presente en fases más avanzadas de la enfermedad, con una reducción en la discapacidad.

2.4 Síntomas

Los síntomas de la EM presentan gran variabilidad en función de la localización del SNC en la que se ubique la placa de desmielinización. Por ejemplo, si anatómicamente la lesión se localiza en el nervio óptico, producirá una neuritis óptica; si las placas afectan a los tractos del troncoencéfalo (TE) y cerebelo, podrán producir ataxia, dismetría, diplopía, disfagia...; mientras que los tractos motores y sensitivos de la médula espinal producirán déficits motores o sensitivos (43). Resulta difícil cuantificar con precisión la prevalencia de los síntomas, ya que algunos de ellos no son objetivables. Entre los síntomas más predominantes destacan: alteraciones motoras o sensitivas (de predominio en miembros inferiores) (44), espasticidad, incoordinación y trastornos de la marcha, visión borrosa, disfunción vesical, disfagia, fatiga, trastornos del sueño y depresión (45).

Respecto a los síntomas sensitivos, predominan las parestesias en casi dos tercios de los pacientes, siendo menos frecuente las hipoestésias (46), tanto a nivel táctil, térmico o doloroso. Los déficits motores suelen cursar como pérdida de fuerza en una o más extremidades, pudiendo condicionar alteraciones de la marcha. La espasticidad, frecuente en hasta el 75% de los pacientes (47), predomina en varones,

con mayor duración de la enfermedad, y con la forma clínica de EMPP (48). Se produce un aumento anómalo del tono muscular, que puede condicionar espasmos musculares con dolor e incluso dificultad para la deambulaci3n, considerándose una de las principales causas de discapacidad (49). Existen otras causas de dolor adem1s de los espasmos, como el dolor neurop1tico, la neuralgia del trig3mino, o el dolor producido con la inclinaci3n del cuello hacia adelante, conocido como signo de Lhermitte, en el que se produce como una “descarga el3ctrica” que irradia desde el cuello hacia los miembros inferiores (50).

En hasta casi un tercio de los pacientes, la EM debuta con alteraciones visuales (51), siendo el sntoma m1s destacable la neuritis 3ptica, secundaria a la inflamaci3n del nervio 3ptico. Cursa con visi3n borrosa, aparici3n de un escotoma central, pudiendo asociar dolor con la movilizaci3n del ojo, as3 como un defecto pupilar aferente. Si la m1cula se afecta, se pueden producir alteraciones en la percepci3n del color (discromatopsia). La mayor3a de los pacientes recuperan totalmente la visi3n tras la neuritis, pero pueden quedar d3ficits residuales. Otro sntoma visual referido es la visi3n doble o diplop3a, producida por afectaci3n de los pares craneales oculomotores (52). Dichas alteraciones, as3 como los d3ficits sensitivos o cognitivos, pueden empeorar con el calor o el ejercicio (53), suceso conocido como fen3meno de Uthoff.

La fatiga es otro de los sntomas ampliamente referido (en hasta el 97% de los casos), siendo considerada como uno de los sntomas con mayor repercusi3n en la calidad de vida (54). Se define como una sensaci3n de falta de energ3a desproporcionada para el esfuerzo realizado, y que llega a interferir en las actividades rutinarias (55). Puede producirse tanto por la propia EM, como ser secundaria a por ejemplo el empleo de otros f1rmacos. Otro de los sntomas que m1s afecta a las actividades diarias de los pacientes (56) es el deterioro cognitivo, en hasta el 65% de los pacientes, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad (57). Las 1reas m1s afectadas son la memoria, la atenci3n, el procesamiento de la informaci3n y la fluencia verbal, con peores puntuaciones en pacientes con formas de EM progresiva respecto a la forma de EMRR (58), as3 como en pacientes con un nivel educacional m1s bajo (59). Es complicado establecer si existen otros factores que puedan empeorarla, como la

coexistencia de depresión, o efectos secundarios de medicamentos. De hecho, se ha documentado una prevalencia de trastornos depresivos en hasta el 50% de los pacientes con EM (60), siendo incluso unas tres veces superior su incidencia en los pacientes con EM que en pacientes con otras patologías crónicas (61).

La EM también produce con una elevada prevalencia síntomas urinarios (de hasta el 97%) (62), predominando los síntomas irritativos, como urgencia miccional, poliuria, incontinencia urinaria o nicturia (63). Menos frecuentes son los síntomas obstructivos, como la dificultad en iniciar la micción o el vaciado incompleto de la vejiga, aunque en muchos pacientes se combinan los síntomas irritativos y obstructivos (64). Estos síntomas junto con la necesidad de autosondajes intermitentes en pacientes seleccionados, la necesidad constante de asistencia sanitaria y el tratamiento con corticoides de los brotes, incrementa el riesgo de infecciones del tracto urinario (65). Respecto a las disfunciones intestinales generalmente coexisten en un mismo paciente tanto el estreñimiento como la incontinencia fecal (66), con gran impacto en su calidad de vida, así como a nivel social y laboral (67). Los síntomas más referidos respecto a la disfunción sexual fueron, la disfunción eréctil en los varones y la disminución de la libido en las mujeres (68), tanto por un origen primario por la propia EM, secundario a otras disfunciones de la EM (por ejemplo la espasticidad), o terciario, en relación con alteraciones psicológicas, por ejemplo depresión, o al tratamiento farmacológico (69).

2.5 Formas clínicas

El debut en el 80% de los pacientes que desarrollan una EM suele ser en forma de SCA (70), que consiste en un episodio de clínica neurológica aguda o subaguda secundaria a un daño en la sustancia blanca, es decir, refleja un proceso de desmielinización, que podría evolucionar o no a una EM (71). En la mayoría de los casos (46%) el SCA se presenta afectando los tractos medulares, seguido de un 23% que presentan lesiones multifocales, un 21% con una neuritis óptica y el restante 10% con una afectación troncoencefálica (72).

En función de cómo se desarrolle la enfermedad, considerando la frecuencia de los brotes y la progresión de las secuelas neurológicas, se pueden encontrar las siguientes formas clínicas:

- EMRR. Se producen brotes, con recuperación completa posterior de la disfunción neurológica, o con secuelas residuales. Sin embargo, a mayor número de brotes, más probabilidad de secuelas e irreversibilidad. En este grupo se incluye el 85% de los pacientes.
- EMSP. Tras una forma clínica de EMRR, se produce una progresión de la enfermedad, independientemente de la presencia de brotes. La forma clínica secundaria progresiva se suele diagnosticar de forma retrospectiva, ya que no hay ningún criterio claro que permita determinar cuándo una EMRR pasa a ser una EMSP (71). Aproximadamente, a los 10 años del inicio de la enfermedad, la mitad de los pacientes pasan a tener una forma secundaria progresiva (73).
- EMPP. Desde el debut de la enfermedad, se produce una progresión de la discapacidad en ausencia de brotes. El 15% de los pacientes debutan de esta forma, y predomina en los paciente con un inicio tardío de la EM, generalmente definido en pacientes con más de 50 años (6).

2.6 Diagnóstico

Se define como un brote a la presencia de síntomas o signos objetivados compatibles con una desmielinización del SNC, de al menos 24 horas de duración, y en ausencia de fiebre o signos compatibles con una infección activa (74). Para considerar el diagnóstico de un segundo brote, deben haber transcurrido entre ambos un mínimo un mes (75).

Han sido varios los criterios definidos para diagnosticar la EM, por ejemplo a partir de los criterios de Schumacher o los de Poser. A día de hoy, sigue sin existir alguna característica clínica o test diagnóstico (prueba de imagen o biomarcador) que permita por sí misma el diagnóstico de la EM. En el año 2001 se publicaron los criterios diagnósticos por McDonald (76) y su equipo de expertos, conformando el Panel Internacional para el Diagnóstico de la EM. Básicamente el diagnóstico de la EM se constituye por unos parámetros clínicos y otros derivados de la RM, teniendo que cumplir con los criterios de diseminación en el tiempo (DIT; del inglés *Disseminated In Time*), es decir, la aparición de lesiones en el SNC a lo largo del tiempo; y diseminación en espacio (DIS; *Disseminated In Space*), o aparición de lesiones en diferentes localizaciones anatómicas. En el año 2005 los criterios de McDonald se actualizaron (77), y posteriormente en el año 2010 (74), facilitando el diagnóstico de DIT y DIS, aumentando la sensibilidad del diagnóstico de EM, pero sin repercutir en la especificidad.

Los últimos criterios de McDonald publicados son los de 2017 (78), que pretenden simplificar los criterios de 2010 y facilitar un diagnóstico precoz sin disminuir la especificidad. En ellos, destaca como novedad la incorporación de la presencia de BOC en el LCR para el diagnóstico de EM, la incorporación como criterio de DIS o DIT la presencia de lesiones sintomáticas, y como DIS la presencia de lesiones corticales.

Para cumplir el criterio de DIS se requiere que el paciente tenga una o más lesiones en T2 en al menos dos de las cuatro áreas del SNC: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y médula espinal. No es preciso que la lesión capte gadolinio, y a diferencia de los criterios de 2010, no se hace distinción entre las lesiones sintomáticas y asintomáticas.

Los criterios para confirmar la DIT son: la presencia simultánea de lesiones que capten gadolinio con otras que no lo capten en cualquier momento o la presencia de una nueva lesión en T2 o que capte gadolinio en una prueba de imagen de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido de la RM inicial. En la tabla

1 (78) se refleja de forma práctica a partir de con qué presentación clínica y número de lesiones en la RM, aquellos datos adicionales necesarios para el diagnóstico de la EM.

Tabla 1. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de la EM.

Número de lesiones con evidencia clínica objetiva		Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥2 brotes	≥2	Ninguno
≥2 brotes	1 (así como evidencia histórica clara de un brote previo involucrando una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥2 brotes	1	Diseminación en espacio demostrada por un brote adicional implicando una zona diferente del SNC o por RM
1 brote	≥2	Diseminación en tiempo demostrada por un brote adicional o por RM o demostración de BOC en el LCR
1 brote	1	Diseminación espacio demostrada por un brote adicional implicando una zona diferente del SNC o por RM y Diseminación en tiempo demostrada por un brote adicional o por RM o demostración de BOC en el LCR

EM= Esclerosis Múltiple, SNC = Sistema nervioso central, RM = Resonancia magnética, BOC = Bandas oligoclonales, LCR = Líquido cefalorraquídeo

Sin embargo, se debe recalcar que la aplicación de los criterios de McDonald debe ser fundamentalmente en aquellos pacientes que presenten un SCA. Además, se deben descartar aquellos diagnósticos alternativos como aquellas patologías que pueden cursar con áreas de isquemia cerebral multifocal en pacientes jóvenes (como el síndrome antifosfolípido, el lupus eritematoso sistémico, el CADASIL...), así como infecciones, mediadas por virus como el VIH, herpes, HTLV1; o bacterianas como la enfermedad de Lyme. Se deben considerar también enfermedades desmielinizantes monofásicas como la encefalomiелitis diseminada, la miелitis transversa o la neuromielitis óptica o síndrome de Devic (77).

La aplicabilidad inicial de los criterios de McDonald estaba limitada en la población asiática, latinoamericana y pediátrica, recomendándose en los criterios de 2010 la realización de más estudios para validar estos criterios en dichas poblaciones,

aunque en la práctica clínica diaria seguían siendo los más utilizados. Sin embargo, en los nuevos criterios de 2017 publicados, se recogen estudios realizados en Asia y Latinoamérica, sin que exista evidencia que los criterios de McDonald no puedan ser utilizados en dichas poblaciones, así como en niños sobre todo a partir de los 11 años (78).

Existen otras pruebas diagnósticas como los potenciales evocados visuales o el análisis del LCR que pueden ser especialmente útiles en presentaciones atípicas o cuando la RM no es claramente patológica. De hecho, la utilidad de los hallazgos del LCR se reflejaba ya en los criterios diagnósticos de la EMPP recogidos en los criterios de 2010 (74), entre los que se incluyen, además de la progresión de la enfermedad durante un año, dos de los siguientes tres criterios: 1) evidencia de DIS en el cerebro (más de una lesión en T2 en alguna de las áreas típicas: periventricular, yuxtacortical o infratentorial); 2) evidencia de DIS en la médula espinal, mediante dos o más lesiones en T2; y 3) la positividad en el LCR de BOC o un índice de IgG elevado.

Utilidad diagnóstica de los hallazgos en el LCR:

Diferentes tipos de enfermedades inflamatorias e infecciosas del SNC, a partir de la activación de la respuesta inmune humoral, pueden promover la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. En la EM, uno de los hallazgos más consistentes (en más del 90% de los pacientes) es la detección de BOC de tipo IgG, siendo su detección a través de técnicas de isoelectroenfoco el método de elección (79). A diferencia de otras enfermedades (como las neoplasias, infecciones o enfermedades inflamatorias), en la EM dichas BOC no suelen estar presentes en el suero de los pacientes, lo que refleja que son proceso de una síntesis intratecal (80). La síntesis de BOC de IgM se ha relacionado con un riesgo más elevado de conversión de un SCA a una EM definida (81), así como con puntuaciones más elevadas en la escala EDSS en los pacientes con EM (82).

Otro de los hallazgos presentes en la EM es el aumento del índice IgG [Índice IgG = (IgG_{LCR}/IgG_{suero})/(Albúmina_{LCR}/Albúmina_{suero})]. Un valor del índice de IgG >0,7 se considera indicativo de síntesis intratecal de IgG (80), y se ha visto que tiene tanto valor diagnóstico (aunque con menor sensibilidad pero más especificidad que las BOC), así como valor pronóstico (un índice IgG elevado se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EM en pacientes con SCA, así como con una mayor actividad inflamatoria en los dos primeros años, evidenciada por un mayor número de brotes y peor puntuación en la escala EDSS; sin haberse podido objetivar dicho valor pronóstico con las BOC) (83).

Aunque no existen tantos estudios al respecto, también se ha evaluado la utilidad del índice de IgM [Índice IgM = (IgM_{LCR}/IgM_{suero})/(Albúmina_{LCR}/Albúmina_{suero})], considerándose incrementado si es >0,1. En el estudio realizado por Perini et al. (84) se evidenció que aquellos pacientes con niveles menores del índice de IgM en el debut de la EM, presentaban una progresión más lenta de la enfermedad en los siguientes 15 años de evolución. Posteriormente, se ha visto que aquellos pacientes con un índice IgM mayor, presentaron la mayoría de ellos una forma clínica de EMSP, y mayor puntuación en la escala EDSS de forma significativa, así como mayor número de lesiones en médula espinal (85). No se ha podido asociar el incremento del índice de IgM con la presencia de BOC ni con el valor del índice de IgG. Sin embargo, el hecho de que se pueda relacionar un índice de IgM elevado con un peor pronóstico de la enfermedad, ha llevado a proponer su determinación en el debut de la enfermedad para plantear un tratamiento más precoz e incluso más agresivo en aquellos pacientes con un índice de IgM elevado (85). Sin embargo, en un estudio reciente realizado por Monreal et al., se comparó en pacientes con un SCA, el riesgo de desarrollar una EM con mayor discapacidad, y se analizaron, entre otros, la presencia de BOC de IgM frente a lípidos en el LCR y el índice de IgM. Se determinó que la positividad de BOC de IgM frente a lípidos, predecía de forma más precisa la aparición de un segundo brote, y se relacionaba con una puntuación más elevada en la escala EDSS y un mayor riesgo de conversión a una EMSP (86).

Utilidad diagnóstica de los hallazgos en la RM:

La importancia de la RM como herramienta diagnóstica y pronóstica de la EM, ha llevado a varios grupos de trabajo a crear un documento de consenso internacional (87) con recomendaciones sobre cómo obtener de una forma sistemática las imágenes y su interpretación, así como protocolizar las indicaciones de solicitar dicha prueba de imagen. En resumen, se recomienda una RM tanto cerebral como de la médula espinal al inicio; y una vez iniciado el tratamiento. Tiene utilidad solicitar una RM de control como mínimo a los tres meses de haber iniciado dicho fármaco, con el objetivo de detectar sobre todo, aquellos pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento, y que puedan beneficiarse de su modificación.

Entre los hallazgos típicos de la RM destaca la presencia de placas desmielinizantes, que se visualizan hiperintensas en la secuencia T2 , reflejando la presencia de agua libre. Dichas placas son de pequeño tamaño, con una forma variable entre nodular, ovalada o fusiforme (figura 1), y suelen aparecer múltiples, pudiendo confluir entre ellas, conformando un borde externo con aspecto de “sierra” (figura 2), e incluso llegando a crear lesiones de más tamaño o pseudotumorales (88). Estas lesiones hiperintensas suelen localizarse en la sustancia blanca a nivel periventricular, adoptando una morfología típica en “dedos de Dawson” (figura 3), es decir, adoptan una disposición radial perpendicular al eje longitudinal de los ventrículos laterales (89). Conforme la enfermedad evoluciona, las placas crónicas se visualizan hipointensas en la secuencia T1, conformando los denominados “*black holes*” o “agujeros negros” (figura 4) (90).

Figura 1. Imagen en sagital potenciada en T2, en un paciente con EM, visualizándose múltiples lesiones hiperintensas de morfología ovalada.

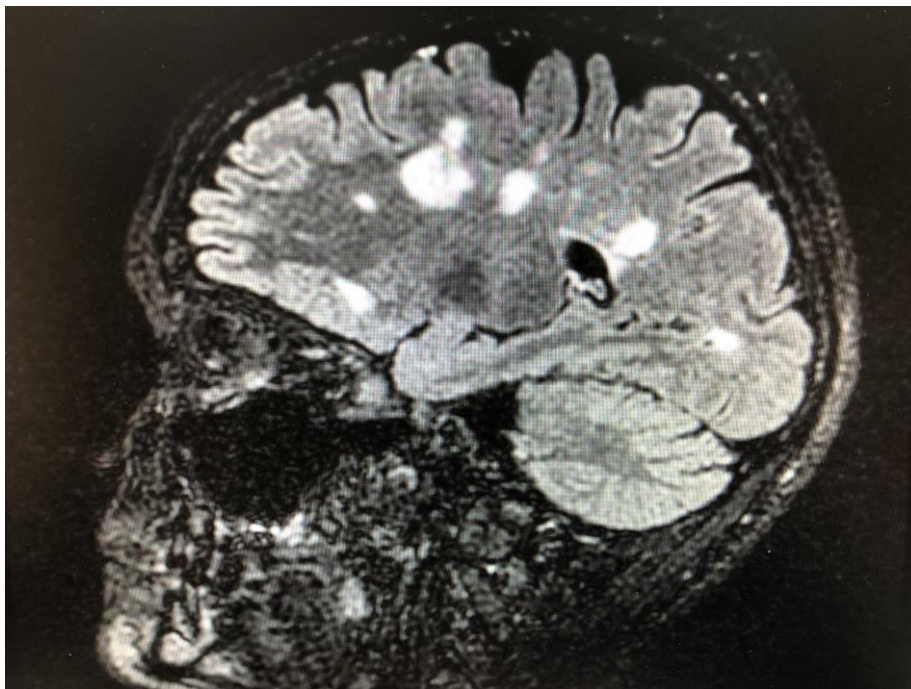


Figura 2. Imagen en sagital en secuencia T2, visualizándose múltiples lesiones hiperintensas confluyentes, formando una lesión más grande con borde en forma de "sierra".

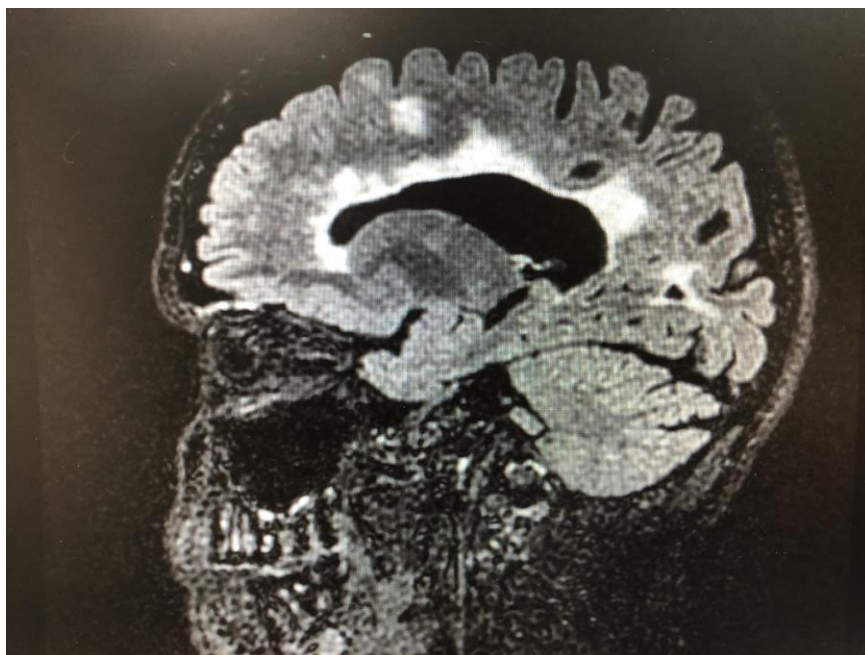
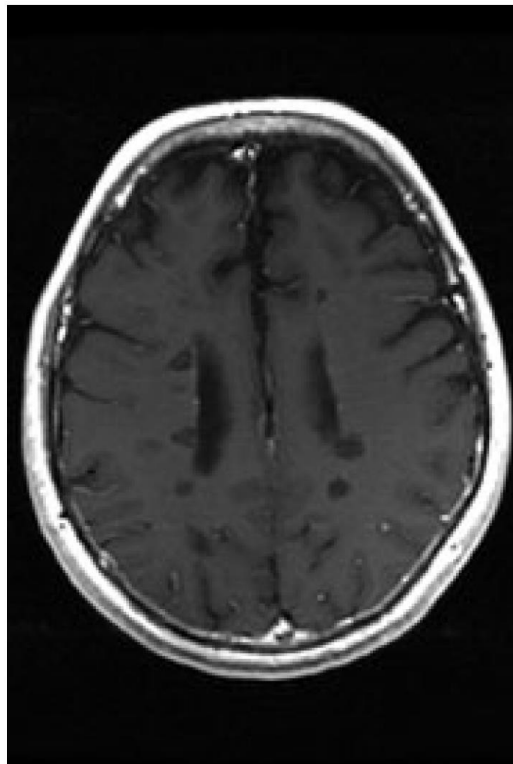


Figura 3. Imagen sagital en secuencia T2, visualizándose lesión típica de “dedos de Dawson”.



Figura 4. Imagen en plano axial en secuencia T1 de un paciente con EMRR. Se objetivan los “agujeros negros” distribuidos en la sustancia blanca. Imagen obtenida del artículo de Sahraian et al. (90)



Otro de los hallazgos típicos es la captación de contraste (gadolinio DTPA) (91) de aquellas lesiones con actividad inflamatoria (ya que al incrementarse la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permite que la lesión se realce), lo que posibilita diferenciar aquellas lesiones agudas de las crónicas, y por tanto, cumplir el criterio de DIT. El realce puede ser de diferentes morfologías, aunque el realce en anillo incompleto es altamente sugestivo de EM (figura 5) (89).

La afectación medular también se caracteriza por la presencia de lesiones hiperintensas (figura 6), aunque con una localización predominante a nivel cervical (59%) y dorsal inferior (hasta un 20%), y afectando principalmente a los cordones posteriores (92). La afectación medular puede ser también de forma difusa sobre todo en las formas clínicas progresivas.

Figura 5. Imagen en plano axial en secuencia T1 tras la administración de gadolinio. Se objetiva lesión (flecha) con realce en anillo incompleto. Imagen obtenida del artículo de Do Amaral et al. (93)

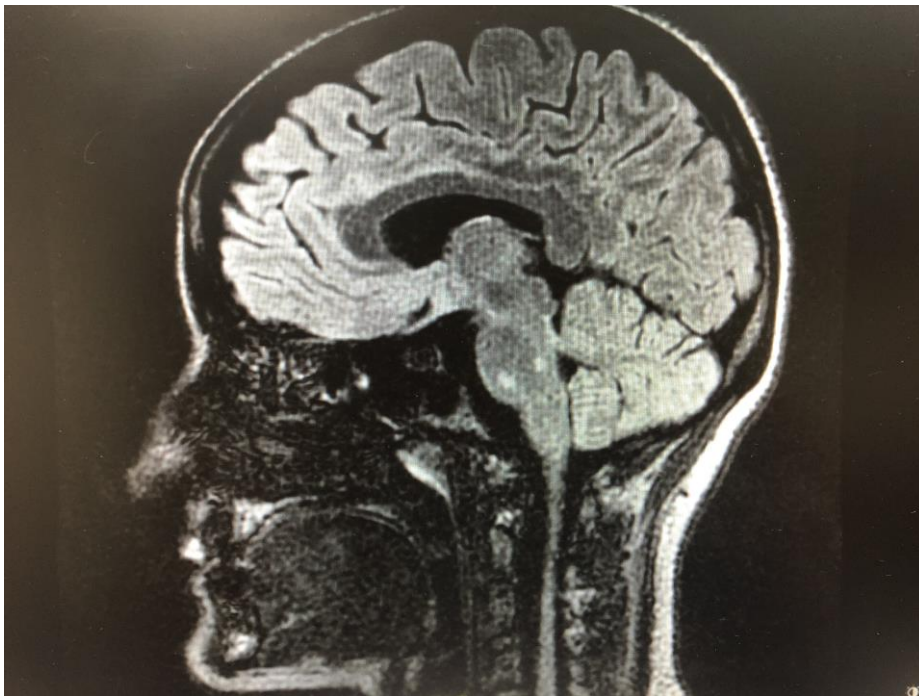


Figura 6. Imagen en plano sagital de la médula espinal en un paciente con EM, en la que se objetivan lesiones en secuencia T2 hiperintensas. Imagen extraída del artículo de Moccia et al. (92)



La RM es una herramienta muy sensible que permite detectar alteraciones en hasta el 95% de los pacientes con EM definida (88). Sin embargo, con objetivo de aumentar su especificidad se han ido creando diferentes criterios a lo largo de los años. Entre ellos destacan los de Barkhof (94), que se crearon en 1997 a partir de los criterios previos de Paty y de Fazekas, y que han conformado los criterios de DIS de los criterios de McDonald de 2005. El objetivo inicial del establecimiento de los criterios de Barkhof fue el poder predecir la probabilidad de conversión de un SCA a una EM definida a través de los hallazgos en la RM, cobrando más relevancia el tipo de lesión (por ejemplo si realizaba con gadolinio) o la ubicación (yuxtacortical, periventricular, o infratentorial) (figura 7), que el número de lesiones. La presencia de tres criterios de Barkhof se asoció con un riesgo observado del 75% de presentar una EM definida (94).

Figura 7. Imagen en sagital en secuencia T2 en la que se objetivan dos lesiones hiperintensas a nivel de protuberancia.



2.7 Tratamiento

Existen tres pilares fundamentales respecto al abordaje terapéutico de la EM. Por una parte el tratamiento antiinflamatorio de los brotes, en segundo lugar el manejo con FME cuyo objetivo es evitar el curso progresivo de la EM, y finalmente el tratamiento de los síntomas, tanto reagudizados en los brotes como aquellos residuales.

Tratamiento de los brotes:

El tratamiento de elección de los brotes consiste en la administración de corticoesteroides, pero no está indicado el tratamiento de los brotes con una sintomatología leve (EDSS < 1 punto) o en los que predomine únicamente una sintomatología sensitiva, a no ser que tenga una repercusión relevante en la calidad de vida (95). Se recomienda la administración de metilprednisolona a dosis de 1 gramo al día en forma intravenosa, durante unos 3-5 días, pudiéndose continuar el tratamiento

por vía oral con prednisona con pauta decreciente (96,97). Ha sido ampliamente estudiada (98–100) la posibilidad de administrar la dosis equivalente de metilprednisolona por vía oral, sin objetivarse menor efectividad, ni mayor número de eventos adversos, planteándose incluso un beneficio a nivel logístico con disminución de los costes y mayor satisfacción referida por los pacientes, ya que se evitaría que tuviesen que acudir a diario al hospital de día para la administración del tratamiento endovenoso.

El mecanismo de acción de los corticoides consiste en generar un efecto antiinflamatorio, disminuyendo la síntesis de citoquinas y células inflamatorias, modificando la expresión de moléculas de la BHE y reduciendo el edema tisular. Esto permite reducir la duración e intensidad de los brotes (101), pero no hay evidencia que repercuta en las secuelas funcionales. Entre los eventos adversos más frecuentes se incluyen la hiperglucemia, la intolerancia gastrointestinal y dispepsia, y efectos psiquiátricos como insomnio, euforia o depresión.

En pacientes refractarios al tratamiento con corticoesteroides (persistencia de síntomas tras 10 días de la finalización del tratamiento), está indicado el tratamiento con plasmaféresis (102,103), alcanzándose una efectividad en dos tercios de éstos (96). Se ha estudiado también el efecto de la administración de inmunoglobulinas intravenosas, sin embargo, a día de hoy no está recomendada su prescripción en la EM (104), considerándose únicamente su uso compasivo.

Fármacos modificadores de la enfermedad:

La aparición de los fármacos inmunomoduladores a partir de los años 90 supuso un cambio en el manejo de la EM, concretamente a partir de la aprobación del interferón beta-1b (IFN β -1b) en 1993. La finalidad de los FME no es curativa, sino que su objetivo es el de modificar la evolución de la EM, disminuyendo tanto el número de brotes como la carga lesional en la RM, y enlentecer la progresión de la enfermedad (105). Dentro de los FME se distinguen aquellos incluidos en el tratamiento de primera

línea, como los IFN β , el acetato de glatiramer (AG) y la teriflunomida; y los de segunda línea, entre los que destacan el natalizumab y el fingolimod.

Según el protocolo aprobado en la Comunidad Valenciana por la Conselleria de Sanitat (106), se requiere demostrar actividad reciente de la EM para iniciar tratamiento con un FME de primera línea, bien sea mediante parámetros clínicos (al menos un brote en el último año o dos brotes en los tres últimos años) o bien mediante criterios de la RM (al menos una lesión que capte gadolinio en una RM realizada en los últimos seis meses, o aparición de una lesión nueva en T2 respecto a la una RM realizada el año previo). El tratamiento con FME de segunda línea está aprobado cuando se considera que hay un fracaso terapéutico con un FME de primera línea o ante la presencia de una EM grave.

FME de primera línea:

El IFN β es una citoquina que actúa uniéndose a receptores de membrana específicos, y tras activar diferentes factores de transcripción, modula la función de células inmunitarias, incrementando la actividad de células T supresoras y disminuyendo la de las células efectoras (107). Esto produce a nivel clínico una reducción en la frecuencia de los brotes (hasta un 34%), y en el número de lesiones de nueva aparición en la RM (108). Existen varios fármacos aprobados para la EM que tienen como principio activo el IFN β , variando entre ellos el tipo de IFN β (1a o 1b) y la forma y posología de administración.

Ambos IFN β se obtienen mediante técnicas de ADN recombinante, pero para la obtención del IFN β -1b se utilizan bacterias como células hospedadoras, mientras que para el IFN β -1a se usan células de ovario de hámster chino. El IFN β -1b fue el primero en aprobarse, siendo su administración de forma subcutánea (SC) y a días alternos. El IFN β -1a puede administrarse mediante vía intramuscular (IM) una vez a la semana o mediante vía SC tres veces por semana (109). Dentro de las reacciones adversas más frecuentes destaca el síndrome pseudogripal, que consiste en la aparición de malestar general, febrícula o fiebre, mialgias, artralgias... en las primeras horas tras la inyección

del fármaco, y que no suele durar más de un día. Puede prevenirse con la administración de paracetamol o algún antiinflamatorio previo a la inyección. Los IFN β que se administran de forma SC presentan también más prevalencia de reacciones locales en el lugar de la inyección (110).

El acetato de glatiramero es un polímero sintético formado por una mezcla de cuatro amino-ácidos que se encuentran en la proteína básica de mielina. Su mecanismo de acción no está del todo dilucidado, pero parece ser que al mimetizarse con la proteína básica de mielina, actúa como autoantígeno, impidiendo la activación de las células T *helper* y consecuentemente la desmielinización (111). Se ha objetivado con su administración una disminución en la frecuencia del número de brotes (hasta casi un tercio) en comparación con placebo, y se evitó en hasta un 65% de los pacientes una progresión a una forma EMSP en un plazo de 15 años (112). Dentro de los efectos adversos más frecuentes destacan las reacciones locales en la zona de inyección, ya que su forma de administración es SC diaria, siendo el eritema la más frecuente (113). Es por ello por lo que se recomienda una administración rotatoria, cambiándose el lugar de administración cada vez.

La teriflunomida tiene la ventaja respecto a los otros FME de primera línea que su administración es vía oral, diaria. Actúa a través de la inhibición reversible de una enzima mitocondrial imprescindible para la activación de nuevos linfocitos; por lo que la teriflunomida inhibe la proliferación de linfocitos B y T activados, y reduce el daño potencial que puedan producir en el SNC (114). Se ha objetivado que reduce de forma significativa en comparación con placebo, la frecuencia de los brotes, la progresión hacia la discapacidad y los daños en la RM (volumen lesional en T2 y lesiones captantes de contraste) (115,116). Entre los eventos adversos más frecuentes se incluyen la diarrea, las náuseas y el debilitamiento del cabello (117).

FME de segunda línea:

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina $\alpha_4\beta_1$ presente en los linfocitos, e impide que dicha integrina se una a las moléculas de

adhesión del endotelio vascular, evitando por tanto la migración de los linfocitos desde la periferia al SNC (118). Se ha documentado a partir de varios ensayos clínicos que el natalizumab disminuye de forma significativa la progresión de la enfermedad (tanto a nivel clínico como radiológico) (119,120). El efecto secundario principal a destacar del natalizumab es el desarrollo de una leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP), que consiste en una infección producida por el virus JC que afecta a los oligodendocitos, produciendo desmielinización. En los países desarrollados, del 70-90% (119) de los adultos tienen anticuerpos contra el virus JC, probablemente debido a una primoinfección en la infancia, generalmente asintomática. Posteriormente el virus permanece acantonado, pudiéndose reactivar en situación de inmunodepresión o sufrir una mutación adaptativa que favorezca el desarrollo de la LMP. El riesgo de desarrollar una LMP depende principalmente de la duración del tratamiento (más de dos años), la inmunodepresión previa, y la positividad en el suero de anticuerpos contra el virus JC (121).

El fingolimod fue el primer FME de administración oral que se aprobó, con una posología diaria. Es un análogo del receptor esfingosina-1-fosfato, cuya función es la de regular la migración de linfocitos entre en tejido linfático y la sangre. Por tanto, con la administración del fingolimod, se produce un secuestro de los linfocitos en los órganos linfoides, reduciendo la disponibilidad de células T en la sangre que puedan infiltrar en el SNC produciendo inflamación (122,123). En el ensayo clínico FREEDOMS (124) se evidenció que la administración de fingolimod reducía de forma significativa el riesgo de progresión de la enfermedad y las variables medidas en la RM (número de lesiones en T2, número de lesiones captantes de contraste y pérdida de volumen cerebral). Entre los eventos adversos que generalmente producen más discontinuidad del tratamiento se encuentran la bradicardia (siendo sintomática en el 0,5% de los casos) y la aparición de bloqueo auriculoventricular (125).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 presente principalmente en los linfocitos B, lo que produce una rápida depleción de las células B, disminuyendo las citoquinas inflamatorias y modulando la respuesta de los linfocitos T, entre otras (126). Se administra de forma intravenosa, con posologías

variadas, generalmente con una dosis de carga inicial de 2g de rituximab separado en dos dosis con una diferencia de 15-30 días, con una pauta de mantenimiento posterior de 1g cada 6 meses (127). Se ha objetivado a través de varios ensayos clínicos como el HERMES o el OLYMPUS (128) que el rituximab produce un efecto significativo en la forma clínica de EMRR (entre ellos destaca una disminución del riesgo relativo del número de brotes o del número de lesiones captantes de gadolinio), siendo su efecto más moderado en las formas de EM progresivas. Una de las causas más frecuentes de iniciar tratamiento con rituximab es la persistencia de progresión de actividad pese a llevar el paciente tratamiento con otros FME. Entre los efectos adversos se distinguen aquellos relacionados con la administración del fármaco (como cefalea o náuseas), que generalmente se autolimitan a las tres primeras infusiones del fármaco, y las reacciones adversas no relacionadas con la administración del fármaco, entre las que destacan las complicaciones infecciosas (129).

La mitoxantrona es un fármaco antineoplásico de la familia de las antraciclinas, que interfiere tanto con el ADN como el ARN, disminuyendo la proliferación de células B y T y macrófagos, y por tanto disminuyendo la desmielinización. Se ha objetivado que reduce la progresión de discapacidad y la frecuencia de brotes, así como las lesiones captantes de contraste en la RM (130,131). Su uso está indicado en la EMSP y en la EMRR con una progresión rápida de la discapacidad o sin respuesta a otras alternativas terapéuticas (132). Se administra de forma intravenosa, con una dosis de $12\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal con una periodicidad trimestral, aunque según el protocolo, su administración puede ser precedida de una fase de inducción. De los efectos adversos más frecuentes destacan las náuseas y vómitos, la alopecia y una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario y respiratorio. Sin embargo caben destacar dos complicaciones de mayor gravedad: la cardiotoxicidad (generalmente en forma de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y la leucemia (133).

Finalmente, el alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti CD52, que se administra en perfusión, y que actúa también reduciendo de forma rápida pero duradera la disponibilidad de linfocitos B y T (134). Es el único de los fármacos

aprobados para la EM que ha demostrado en un ensayo en fase III ser superior al IFN β -1a reduciendo la discapacidad acumulada (135), así como los hallazgos en la RM, y los parámetros evaluados en los test de calidad de vida (136). Entre los eventos adversos más relevantes destacan las reacciones autoinmunes, entre ellas los trastornos del tiroides y las trombopenias (134).

Tratamiento sintomático:

Los síntomas más frecuentemente tratados son el dolor, la espasticidad, y los trastornos del estado de ánimo (137). La gran mayoría de los abordajes de estos síntomas van a ser multidisciplinarios.

El tratamiento de la espasticidad implica no sólo el abordaje farmacológico, sino también el tratamiento rehabilitador, que engloba desde los estiramientos y la movilización pasiva como el uso de ortesis nocturnas (97). Uno de los medicamentos más utilizados es el baclofeno (45), que actúa estimulando los receptores GABA, que inhiben la liberación de aminoácidos estimulantes, como el glutamato y el aspartato. El tratamiento con baclofeno se debe iniciar a dosis bajas e ir incrementándose de forma progresiva hasta alcanzar la dosis mínima efectiva, ya que si no, aumenta el riesgo de efectos adversos, entre ellos la sedación y somnolencia. La tizanidina (138) es un agonista de los receptores α -2-adrenérgicos, que acaba produciendo una inhibición presináptica de las neuronas motoras, lo que hace que actúe como relajante muscular. Al igual que el baclofeno, se recomienda incrementar la dosis progresivamente para evitar reacciones secundarias. Para mejorar los espasmos musculares nocturnos y facilitar el descanso, se puede pautar tratamiento con benzodiazepinas, siendo el diazepam y el clonazepam los fármacos más utilizados (139). Se pueden utilizar también fármacos como la gabapentina, ya que se ha relacionado con una mejoría significativa del dolor asociado a los espasmos musculares (140). En el año 2010 se aprobó el uso en España de los cannabinoides (delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol), indicados de forma concomitante al tratamiento habitual antiespástico, particularmente cuando se asocia a dolor (141). Se ha objetivado una efectividad

significativa cercana al 80% en la mejoría de la espasticidad refractaria (142). La dosis media recomendada en ficha técnica es de ocho pulverizaciones diarias.

Existen otros tratamientos más agresivos para el manejo de la espasticidad. Entre ellos se incluyen la infiltración de toxina botulínica de forma localizada en aquellos músculos afectados, produciendo una inhibición de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas (143); y la administración de baclofeno intratecal, especialmente en aquellos pacientes con espasticidad refractaria al tratamiento farmacológico o con intolerancia o importantes efectos secundarios derivados (144). Previamente a la implantación del sistema de liberación (mediante un reservorio en tejido subcutáneo), se debe realizar una prueba para evaluar qué pacientes son respondedores y por tanto puedan beneficiarse de un tratamiento continuo.

Para el tratamiento de la fatiga, uno de los fármacos más utilizados es la amantadina, que actúa reduciendo la fatiga debido a sus efectos dopaminérgicos (145), en más de un 30% de los pacientes. Se debe evitar administrarlo por la tarde ya que puede producir insomnio. La dosis recomendada es de 100 a 200mg al día. Es relevante diferenciar la fatiga primaria, propia de la EM, de aquella secundaria, por ejemplo, derivada de otros fármacos o del incremento de la temperatura corporal. Es por ello por lo que el manejo de la fatiga se puede beneficiar también de un abordaje no farmacológico, incluyendo ejercicios aeróbicos y rehabilitación, el uso de dispositivos que disminuyan el esfuerzo de la marcha, la prevención a exponerse ambientes calurosos, y el uso de terapias psicológicas, así como programas educativos sobre cómo planificar el día para priorizar aquellas actividades más demandantes al inicio de la mañana y que incluyan descansos regulares a lo largo del día (146).

Respecto al manejo del temblor, el tratamiento es variable en función del tipo de temblor, sin existir un fármaco de referencia. Se ha estudiado el uso de betabloqueantes como el propanolol, aunque no siempre es bien tolerado por bradicardia e hipotensión arterial, la primidona, la isoniacida, o las benzodiazepinas, siendo la más utilizada el clonazepam. Cuando estos fármacos no son efectivos, existen

opciones quirúrgicas, entre las que se incluyen la talamotomía y la estimulación talámica (147,148).

La fampridina es el fármaco de elección para mejorar los trastornos de la marcha. Actúa bloqueando los canales de potasio, y aparentemente, al prolongar la repolarización, intensifica el potencial de acción en los axones desmielinizados, pudiendo conducir más impulsos en el SNC. Se ha objetivado que un 35% de los pacientes son respondedores al tratamiento, con una media de mejoría en la velocidad al deambular de un 25% (149). Los efectos de la fampridina se han relacionado sobre todo con la deambulación de cortas distancias, repercutiendo en la calidad de vida y satisfacción del paciente; pero debido a que no actúa de forma selectiva en las vías motoras, han sido múltiples los estudios con datos contradictorios acerca de su papel en otros sistemas (por ejemplo a nivel cognitivo o fuerza en miembro superiores) (150).

Respecto al manejo de la depresión, se incluye tanto un manejo farmacológico, siendo los medicamentos más empleados los inhibidores de la recaptación de la serotonina y los antidepresivos tricíclicos, como un abordaje psicológico, con terapias cognitivo-conductuales o mindfulness, facilitando un mejor control y aceptación de la enfermedad, con repercusión en la calidad de vida (151). Revisando los artículos que hacen referencia al manejo de los trastornos depresivos, se ha objetivado que comparando la terapia farmacológica con el placebo, éstos mejoran los síntomas, sin embargo, no se ha reflejado que tengan un resultado significativo en los síntomas depresivos al compararlos con las terapias psicológica (152). En caso de existir síntomas refractarios o graves, se podría utilizar la terapia electroconvulsiva.

El manejo de los síntomas urinarios depende del cuadro predominante. Los síntomas relacionados con una vejiga hiperactiva se han tratado más frecuentemente con anticolinérgicos como la oxibutinina; siendo la desmopresina (análogo de la hormona antidiurética) un fármaco útil para el control de la polaquiuria y nicturia. Para los síntomas obstructivos, suelen emplearse alfabloqueantes como la doxazosina o la tamsulosina. Si existe un vaciamiento incompleto de la vejiga, se recomienda el

sondaje vesical intermitente, para evitar el desarrollo de infecciones del tracto urinario (153,154).

2.8 Marcadores pronósticos

Marcadores pronósticos demográficos y clínicos:

El género masculino se ha asociado a un peor pronóstico de la EM, alcanzándose una determinada discapacidad medida en la escala EDSS de forma más precoz. Otro factor de mal pronóstico es la edad en el debut de la enfermedad: cuanto más tardío es el debut de la EM, menos tiempo transcurre hasta que se alcanza una discapacidad significativa. Sin embargo, este concepto se tiene que matizar, ya que pacientes con un debut temprano de la enfermedad alcanzaran una discapacidad por ejemplo con un EDSS de 4 con edades menores que aquellos pacientes con un debut tardío, aunque realmente, el intervalo de tiempo transcurrido entre el debut y dicha discapacidad sea más prolongado en el grupo con un inicio más temprano (155). Esto se ha justificado por una mayor incidencia de EMPP, por la asociación de procesos degenerativos propios del envejecimiento, y a la pérdida de capacidad de activar mecanismos reparadores de la desmielinización (8). También se ha estudiado la raza, objetivándose que aquellos pacientes de origen hispánico/latino o africano tienen una mayor progresión en comparación con los de raza caucásica (156). La exposición a algunos factores ambientales como el tabaco, se ha asociado a una mayor puntuación en la escala EDSS, aunque sin diferencias en los tiempos de alcanzar una discapacidad objetivo (de 4 o 6 puntos en la escala EDSS) (157).

Otros factores relacionados con la evolución de la EM son la forma clínica en el debut, con un mejor pronóstico si es en forma EMRR en vez de una forma progresiva, y los síntomas presentes, con una evolución más favorable si se presenta con síntomas visuales (neuritis óptica), o síntomas sensitivos, siendo de peor pronóstico la presencia de síntomas motores o cerebelosos, o que reflejen la afectación de múltiples zonas del SNC (155,158–160). Así mismo, también se ha relacionado con un mejor pronóstico de

la EM una menor la puntuación en la escala EDSS en el debut de la enfermedad, la recuperación completa del primer brote, un mayor tiempo transcurrido entre el debut y un segundo brote, así como un menor número de brotes en los primeros 5 años (161,162).

Marcadores pronósticos de las pruebas de imagen:

El número de lesiones hiperintensas en T2 en la RM se ha asociado con una progresión más rápida y con mayor grado de discapacidad en los pacientes con EMRR, así como con un mayor riesgo de conversión de un SCA a una EM establecida (163). No sólo la carga lesional, sino el volumen de dichas lesiones tanto en la secuencia T1 como T2 se han asociado a una mayor progresión de la discapacidad en la EMRR (164). Así mismo, la acumulación de lesiones hipointensas en T1 (también llamadas “agujeros negros”), representando aquellas áreas de desmielinización y pérdida axonal severas, se han relacionado significativamente con una mayor discapacidad en la EMRR y EMSP (165,166). La actividad radiológica de la EM evidenciada mediante lesiones captantes de gadolinio, también se ha asociado con una progresión más rápida de la discapacidad (167).

La localización de las lesiones también tiene implicación pronóstica, siendo peor a nivel infratentorial o medular. Se ha objetivado que la presencia de dos o más lesiones infratentoriales en las pruebas de imagen iniciales predice una mayor discapacidad (fijada con un EDSS de 3 puntos) a largo plazo, y podría identificar a aquellos pacientes con más riesgo de presentar una discapacidad limitante (168). La afectación medular difusa, la atrofia medular (especialmente a nivel cervical) y el número de segmentos afectados (más que el número de lesiones medulares) también se han asociado de forma significativa con una mayor discapacidad medida con la escala EDSS (169).

El grado de atrofia cerebral medido con la fracción del parénquima cerebral o BPF (del inglés *Brain Parenchymal Fraction*), se ha relacionado con una mayor progresión de la discapacidad medida en la escala EDSS, e incluso de forma más

consistente con la puntuación en la escala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) (170). La pérdida de volumen cerebral global, así como de la sustancia gris, se ha relacionado también con una mayor conversión de los pacientes con un SCA a una EM establecida (164,171). Un mayor grado de atrofia cortical y del putamen también se ha objetivado en aquellos pacientes con una mayor progresión de la enfermedad (172); e incluso de forma más específica una disminución de la sustancia gris y del volumen talámico (171).

Marcadores pronósticos del LCR:

Las BOC de tipo IgM se han relacionado con un peor pronóstico de la EM (86,173,174). Esto puede ser debido a que la IgM es la inmunoglobulina, que a diferencia de otras como la IgA o IgG, tiene mayor eficiencia en la fijación del complemento, y por tanto, condiciona una mayor desmielinización y daño axonal (175). Las BOC de tipo IgM están presentes en aproximadamente el 40% de los pacientes con EM, y de estos pacientes, en un 70%, las bandas están dirigidas frente lípidos específicos (176).

Comparativamente, aquellos pacientes con BOC IgM frente a lípidos, tienen un mayor número de brotes y alcanzan mayor discapacidad y de forma más precoz que aquellos con sin BOC IgM frente a lípidos (176), con un riesgo mayor de conversión a una EMSP (86). Por tanto, las BOC IgM y las BOC IgM frente a lípidos condicionan un peor pronóstico de la enfermedad, sin embargo, estas últimas lo predicen de una forma más precisa (175). Esto, a nivel fisiopatológico, es debido a que las BOC IgM frente a lípidos no sólo producen activación del complemento con la consecuente desmielinización, sino que también activan macrófagos que fagocitan la mielina, produciendo a partir de las células presentadoras de antígenos, una expansión de la respuesta inflamatoria.

La principal ventaja de detectar la presencia de BOC IgM frente a lípidos es que permitiría identificar, junto con otras variables clínicas y radiológicas a aquellos pacientes con más riesgo de progresión de la enfermedad, y por tanto, aquellos que

más se podrían beneficiar de un tratamiento agresivo precoz con FME, ya que se ha visto que aquellos pacientes con un SCA que presentan BOC IgM tienen un 43% probabilidad de desarrollar una EM definida antes de un año, sin embargo, si presentan BOC IgM frente a lípidos dicho riesgo es del 100% (177), así mismo, el riesgo de desarrollar una EMSP fue de una media de 11 años en los pacientes con BOC IgM frente a lípidos, y de 22 años en los pacientes sin dicho biomarcador (168).

Las citoquinas se han identificado como biomarcadores de activación inmunitaria. Son sintetizadas por los linfocitos T y B (179), y actúan produciendo la apoptosis de los oligodendrocitos, una mayor degeneración axonal y disfunción neuronal (180). Sin embargo, no se ha llegado a identificar de forma precisa su papel en la patogénesis de la EM, ya que algunas citoquinas como el TNF- α actúa tanto en los procesos proinflamatorios facilitando la apoptosis celular, como activando vías antiinflamatorias, pudiendo justificar que algunos tratamiento dirigidos frente a las citoquinas fracasen (181).

Se ha visto que los niveles de algunas citoquinas están incrementados de forma significativa en los pacientes con EM en comparación con los controles, tanto en LCR como en sangre. Entre ellas se incluyen el TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-17 e IL-12, incrementándose de forma más acusada en las reagudizaciones de la EM; aunque algunas de ellas como el TNF- α , IFN- γ e IL-12 también se incrementan en los pacientes con EM progresiva en comparación con las formas estables (180,182,183).

Los niveles de IL-6 se han relacionado de forma significativa con la frecuencia de recaída en las mujeres con EMRR, y con la edad de debut de todos los pacientes con EM (184), e incluso de forma independiente con la progresión de la EM (180). La IL-10 ejerce funciones antiinflamatorias, y se incrementa en las etapas de remisión de la enfermedad. Se ha visto que los niveles de IL-10 e IFN- γ están más elevados en las formas de EM progresiva, y que la IL-10 es la única citoquina que ha mostrado una correlación inversa con la puntuación en la escala EDSS en los pacientes con EM progresiva. Esto podría explicarse a que esta citoquina pretende atenuar la respuesta

inflamatoria, pudiendo reflejar, con sus niveles incrementados, un mayor grado de severidad de la EM (180).

Los neurofilamentos (NF) son proteínas que componen el citoesqueleto de las neuronas, y están formados por tres subunidades: NF de cadena ligera (NFI), NF de cadena media y NF de cadena pesada, siendo el NFI el más habitualmente estudiado. Predominan en los axones, por lo que cuando se produce un daño axonal, sus niveles aumentan en el LCR y en la sangre, y es por ello por lo que se ha propuesto su uso como biomarcador. Tradicionalmente, su medición se limitaba al LCR, debido a que la sensibilidad de la tecnología ELISA para detectar NF en sangre (presentes en menor concentración que en el LCR) era baja. Sin embargo, con la tecnología SIMOA, es posible detectar esas concentraciones de NF en sangre con una buena correlación, pudiéndose generalizar su uso (185).

Una de las principales limitaciones de la cuantificación de los NF reside en que no están establecidos unos niveles patológicos de referencia, utilizándose varios puntos de corte en los diferentes estudios (30 o 60 pg/ml). Además, su incremento no es específico de la EM, sino que también se eleva en otras enfermedades inflamatorias o neurodegenerativas del SNC como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson, y además, de forma fisiológica con la edad (probablemente debido al daño axonal propio del envejecimiento), por lo que se plantea el establecer unos límites patológicos de referencia con diferentes rangos de edad (186).

Se ha documentado que los niveles de NFI están incrementados en los pacientes con EM con un brote reciente o signos de actividad en la RM, relacionándose con un mayor riesgo de brote en los siguientes 2 años de evolución, y un mayor riesgo de conversión de un SCA a una EM definida, llegando a proponerse su determinación por un foro de expertos de EM (187) como una herramienta complementaria a la RM, aunque a día de hoy, con limitaciones en la práctica diaria. Así mismo, el incremento de los NFI se ha relacionado con peores puntuaciones en la escala EDSS, MSSS (*Multiple Sclerosis Severity Score*), e incluso en algunos estudios, con peores puntuaciones en las pruebas del 9HPT (*9-Hole Peg Test*), 8m marcha, y test cognitivos.

Respecto a las pruebas de imagen, los de NFI se han vinculado con hallazgos de la RM, entre los que destacan una mayor pérdida de volumen cerebral y medular, y con el grado de atrofia. Finalmente, también se ha estudiado el papel de los NFI como monitorización de la respuesta al tratamiento con FME, disminuyendo sus niveles en pacientes tratados con FME, especialmente con aquellos de segunda línea (188,189). Los NFI no han sido tan ampliamente investigados en la EMSP, pero se ha visto que los pacientes con EMSP tienen niveles de NFI más elevados en comparación con los pacientes con EMRR, y que dichos niveles elevados se correlacionan con una mayor actividad neuroinflamatoria, una mayor atrofia cerebral y con la respuesta al tratamiento con FME (190).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

Las BOC de tipo IgM tienen valor pronóstico en la EM. El análisis de la positividad de dichas BOC de tipo IgM frente lípidos podría establecer la identificación de diferentes subgrupos de pacientes y estratificarlos en función del riesgo de desarrollar una EM más agresiva, y valorar en un futuro, la administración de un tratamiento dirigido en función de las características inmunológicas del LCR.

3.2 Objetivos

Objetivo general:

Investigar la relación entre la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos y la evolución de la EM.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EM y la presencia de BOC IgM frente a lípidos.
2. Evaluar si existe variabilidad en las características demográficas y clínicas en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.
3. Describir si existe asociación entre la positividad de BOC de IgM frente a los diferentes lípidos y las alteraciones objetivadas por la RM.
4. Determinar si la cuantificación de citoquinas o neurofilamentos puede relacionarse con la presencia de BOC de IgM frente a los diferentes lípidos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de base individual, ambispectivo, observacional, descriptivo y transversal.

4.2 Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en las dependencias del Servicio de Neurología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que comprende una población estimada en dicha área departamental de más de 300.000 habitantes. La recogida de datos se inició desde la aprobación del estudio por el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, en septiembre de 2018 hasta febrero de 2022.

4.3 Población de estudio

En el estudio se incluyeron los pacientes introducidos en el registro de pacientes del Hospital Universitari i Politècnic La Fe que presentaban BOC IgM positivas en el análisis del LCR.

De esa base de datos, se excluyeron los pacientes que:

- No perteneciesen al área departamental del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Este criterio de exclusión se estableció ya que la base de datos inicial incluía pacientes de los diferentes Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana (actualmente un total de 24 Departamentos de Salud), siendo en algunos de ellos el número de pacientes incluidos menor de 5. Se evitó la recogida de datos multicéntrica para prevenir posibles errores en la recogida de variables: acceso a datos de la historia clínica de forma retrospectiva, unificación de criterios en relación a la evaluación y frecuencia de seguimiento de los pacientes, existencia de diferentes softwares de información asistencial en los diferentes centros hospitalarios...
- Cuyo análisis de LCR presentasen BOC IgG negativas.

- Aquellos que tuviesen un diagnóstico alternativo a la EM por su especialista en Neurología.

Se consideró condición indispensable la participación voluntaria de los pacientes, con la firma de un consentimiento informado.

4.4 Tamaño muestral

El estudio se realizó inicialmente de manera retrospectiva, sobre una base de datos del Servicio de Neurología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que incluía aquellos pacientes que presentaban BOC IgM positivas en el análisis del LCR. Por este motivo, no se realizó a priori estimación del tamaño muestral necesario. El número de pacientes incluidos en dicha base de datos, aplicando los criterios de exclusión, fue de 116.

4.5 Variables del estudio

Una parte de las variables del estudio se recogieron de forma retrospectiva a partir de la base de datos de los pacientes con BOC IgM positivas, así como también mediante la historia clínica (antecedentes médicos y resultados de las pruebas complementarias). La otra parte de las variables se obtuvieron de forma prospectiva a partir de entrevistas clínicas realizadas con los participantes. Las variables recogidas fueron epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiológicas.

· Variables epidemiológicas:

- Número de identificación del caso. Se le asignó a cada paciente un número consecutivo tomando como referencia el número de historia clínica de cada paciente, y así se codificó de forma anonimizada a los pacientes en la base de datos.
- Sexo (hombre o mujer).
- Fecha de nacimiento.

· Variables clínicas:

- Forma clínica de la EM (SCA, EMRR, EMSP, EMPP).
- Fecha del primer brote.
- Edad al primer brote (en años), calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha del primer brote.
- Fecha del segundo brote.
- Primer tratamiento de primera línea (IFN β -1b SC, IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, AG, teriflunomida).
- Fecha de inicio del primer tratamiento de primera línea.
- Segundo tratamiento de primera línea.
- Fecha de inicio del segundo tratamiento de primera línea.
- Fármaco de segunda línea (Natalizumab, Fingolimod, Rituximab, Mitoxantrona, Inmunosupresores, Alemtuzumab).
- Fecha del inicio del fármaco de segunda línea.
- EDSS inicial. La escala EDSS mide la discapacidad residual de la EM a partir de la exploración de ocho sistemas funcionales. La puntuación obtenida incluye valores de 0 a 10, con diferencias de 0,5 puntos, en el que 0 implica una exploración neurológica sin déficits objetivables, y 10 la muerte secundaria a la EM (191).
- EDSS al primer, segundo y tercer año del diagnóstico o inicio del seguimiento.
- EDSS al cambio al FME de segunda línea.
- EDSS actual (en el momento de la entrevista médica).
- Fecha en la que se mide el EDSS actual.
- Fecha en la que se alcanza un EDSS de 4 o 6 puntos.
- Tiempo en realizar la prueba "9-hole peg test" (9HPT)(en segundos). La prueba del 9HPT está considerada como el *gold standard* para evaluar el impacto de la EM en las extremidades superiores (192). Los pacientes deben colocar nueve varillas de madera en nueve agujeros y posteriormente retirarlas. Se mide el tiempo en segundos que tarda en realizar la prueba, primero se realizan dos intentos con la mano dominante, y a continuación otros dos intentos con la mano no dominante. Un mayor tiempo en realizar la prueba puede explicarse

- por déficits motores, alteraciones sensitivas en los dedos o temblor. No sólo permite evaluar la evolución de la enfermedad, sino también objetivar la respuesta al tratamiento.
- Tiempo en realizar la prueba de los 8 metros marcha (en segundos). Esta prueba está considerada como la mejor para medir la discapacidad de la marcha. Al paciente se le solicita que camine lo más rápido que pueda pero en condiciones de seguridad la distancia de ocho metros (delimitada por dos marcas). Se realizan dos intentos, midiéndose el tiempo que tarda en realizarla, en segundos (193).
 - Resultado del “*Symbol Digit Modalities test*” (SDMT) (número de aciertos). El SDMT es el test más utilizado para medir la afectación en la velocidad de los procesos cognitivos de la EM. El paciente debe rellenar unas casillas utilizando símbolos que sustituyen números. Dispone de 90 segundos para realizar la prueba, contabilizándose al final el número de aciertos (194).
 - Z-score de la 9HPT, del 8 metros marcha y del SDMT. Los Z-scores permiten comparar los resultados individuales estandarizándolos con los obtenidos en una población de referencia, en nuestro caso obtenida a partir de la totalidad de sujetos incluidos en el estudio. Para el cálculo de los Z-scores de cada una de las pruebas se obtuvo la puntuación media obtenida en dicha prueba, y posteriormente se dividió la media entre la desviación estándar del total de la muestra. La puntuación obtenida con el Z-score permite saber cuántas desviaciones estándar la muestra estudiada está situada respecto a la media de la población de referencia elegida. En el apartado de “Anexos” se pueden consultar las fórmulas utilizadas para calcular cada Z-score (195).
 - Puntuación en la “*Multiple Sclerosis Functional Composite*” (MSFC). Permite calcular de una manera multidimensional, a partir de los Z-score calculados previamente, el grado de discapacidad de los pacientes con EM (195,196).
 - Puntuación del “*Multiple Sclerosis Severity Score*” (MSSS). El MSSS permite a través de un algoritmo relacionar la puntuación en la escala EDSS y el tiempo de evolución de la enfermedad, y comparar dicha discapacidad individual con casos que tienen una distribución de puntuaciones de la EM equivalente (197).

·Variables analíticas:

- Fecha de la primera punción lumbar.
- Presencia de anticuerpos frente a lípidos (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti fosfatidilcolina (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti fosfatidilserina (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti fosfatidiletanolamina (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti fosfatidilinositol (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti sulfátidos (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti esfingolípidos (sí/no).
- Presencia de anticuerpos anti gangliósidos (sí/no).
- Índice IgM/albúmina, calculado a partir de la titulación de IgM en suero y en LCR (en mg/dl) y la titulación de albúmina en suero y LCR (en mg/dl).
- Medición de citoquinas : IFN γ , TNF α , IL-12, IL-6, IL-17, IL-10.
- Cuantificación de neurofilamentos (pg/ml).

·Variables radiológicas:

- Fecha de la primera RM disponible en el sistema informático.
- Fecha de la última RM realizada.
- Número de lesiones en la primera y última RM.
- Número de criterios de Barkhof en la primera y última RM.
- Presencia de afectación medular (sí/no/difusa).
- Grado de atrofia en la RM medida por el *Brain Parenchymal Fraction* (BPF), que se obtiene del cociente del volumen del parénquima cerebral y el volumen total dentro del contorno de la superficie cerebral.
- Volúmenes cerebrales: troncoencéfalo, cerebelo, córtex, tálamo, núcleo pálido, núcleo caudado, putamen, hipocampo (mm³)
- Volumen craneal total estimado (mm³)
- Volumen lesional (ml)
- Volumen de afectación medular en C3-C4 (mm³)

4.6 Fuentes de datos

Para la recogida de la información especificada en el apartado anterior, se accedió a las siguientes fuentes de información:

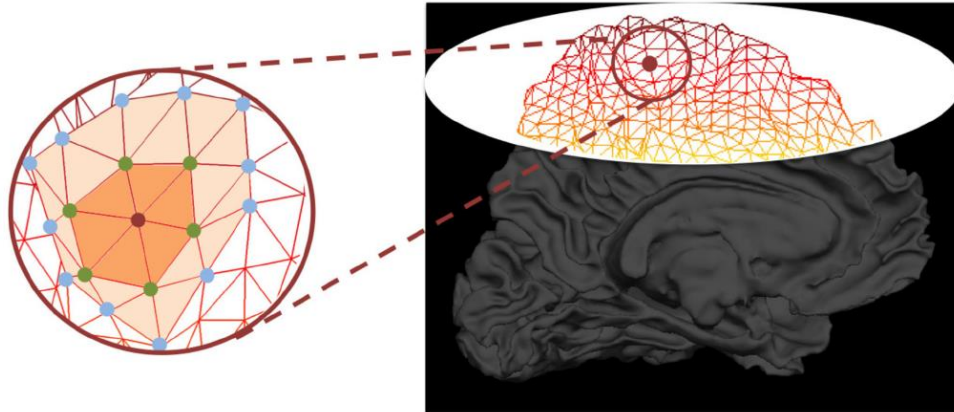
- Entrevistas clínicas con los pacientes, en las cuales se obtuvo el consentimiento informado y se les realizó una exploración neurológica completa y los test funcionales descritos.
- Historias clínicas informatizadas, a partir de la aplicación Orión-Clinic. Se pudo acceder a los antecedentes médicos de los pacientes así como recoger los datos más relevantes de su evolución con la enfermedad.
- Sistema de información de Radiología PACS (del inglés *Picture Archiving and Communication System*), a partir del cual se pudieron revisar las resonancias magnéticas almacenadas en el sistema.
- Resultados del laboratorio de Neuroinmunología en el que se realiza el procesamiento y análisis de los resultados de las muestras de LCR, mediante la tecnología SIMOA (*Single Molecule Array*).

Previo acceso a estas fuentes de información se obtuvo dictamen favorable del Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria la Fe.

Análisis de la atrofia en la RM:

Para extraer los datos volumétricos de las RM, se utilizó el programa FreeSurfer®. Este paquete de software, a diferencia de otros disponibles en el mercado para calcular la volumetría cerebral, realiza una segmentación más precisa ya que toma como unidad de medida el vértice que proviene de la teselación en triángulos de los vóxeles de la imagen (figura 8).

Figura 8. Reconstrucción de la superficie cortical a partir de la RM utilizando FreeSurfer. Imagen extraída del artículo de Pirondini et al. (198).



De modo simplificado, este software realiza primero un reconocimiento entre la sustancia blanca y la sustancia gris (figura 9), y posteriormente realiza una identificación de las estructuras corticales y subcorticales. Esto permite a partir de las imágenes de RM en secuencia T1, representar las macroestructuras de la superficie del córtex cerebral, etiquetar su localización y analizar el volumen (figura 10). Las variables objeto de estudio que se han obtenido mediante los resultados de este software son el BPF, el volumen cerebral total, el volumen de la sustancia gris y blanca, y los volúmenes del troncoencéfalo, cerebelo, córtex, tálamo, núcleo pálido, núcleo caudado, putamen e hipocampo.

Figura 9. Diferenciación de sustancia blanca y sustancia gris. Imagen extraída del videotutorial sobre el software FreeSurfer, disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Mv-ECowxq2o>

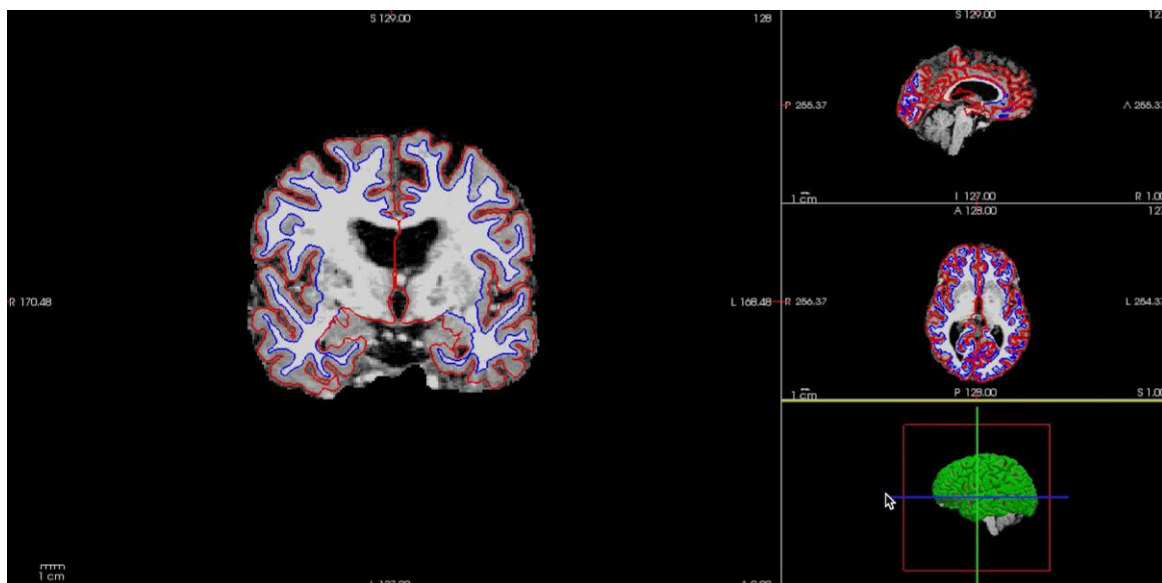
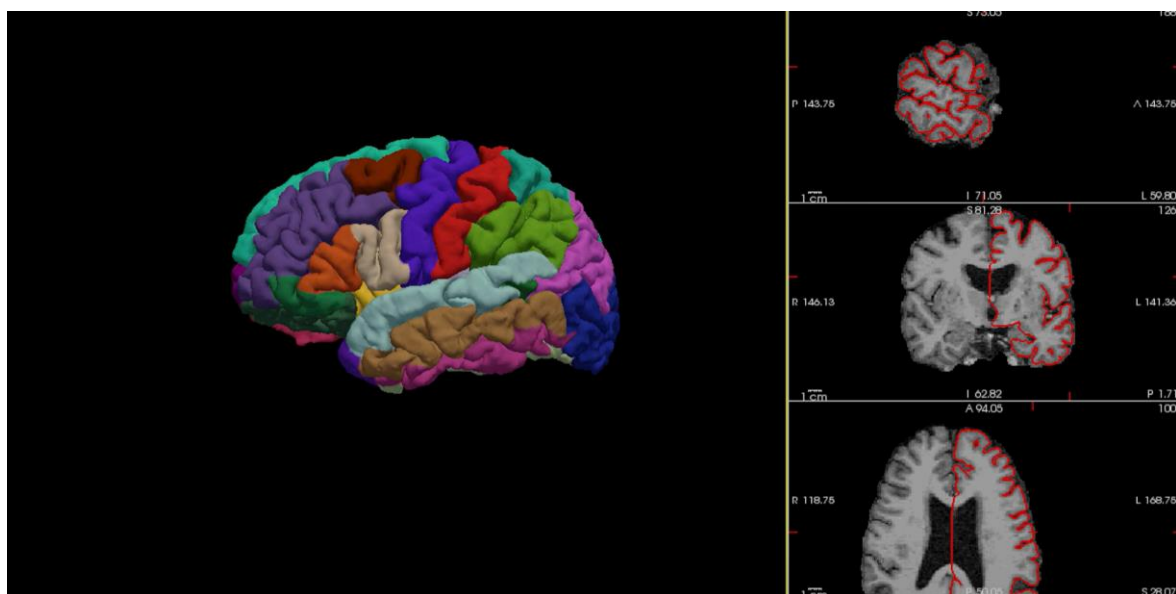


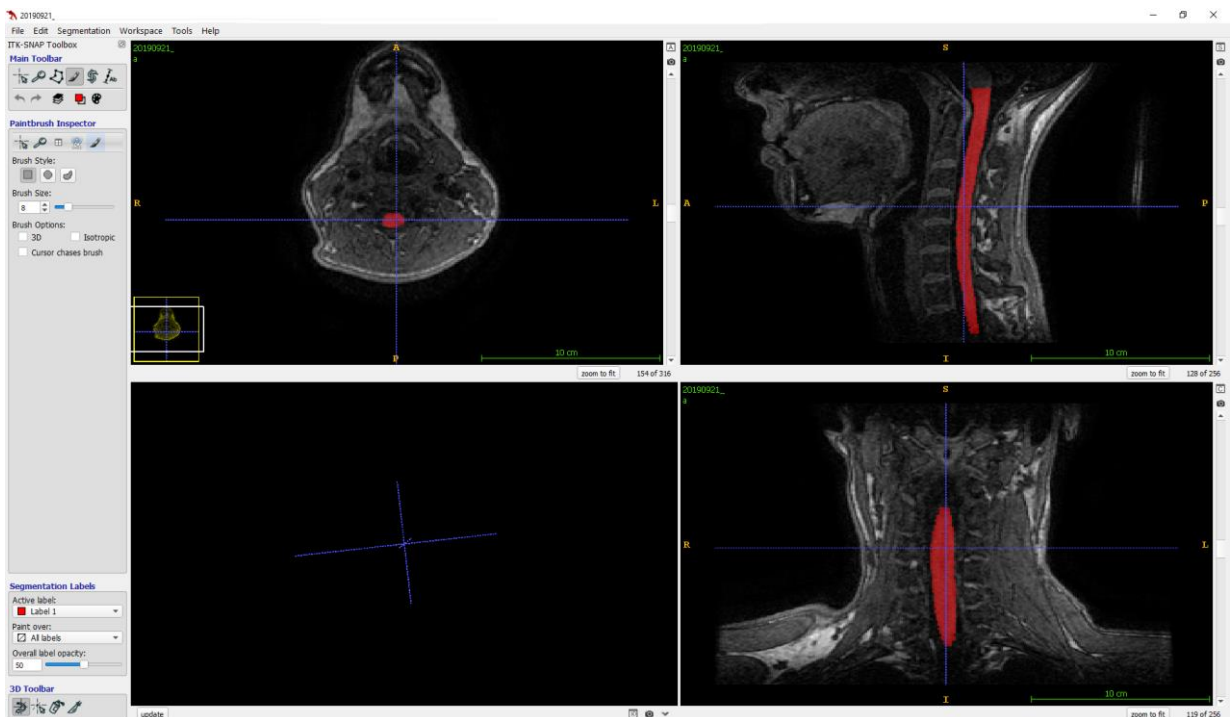
Figura 10. Representación de las estructuras corticales. Imagen extraída del videotutorial sobre el software FreeSurfer, disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Mv-ECowxq2o>



Para la cuantificación de las lesiones se utilizó una expansión del software SPM (*Statistical Parametric Mapping*) denominado LST (*Lesión Segmentation Tool*). El SPM es un paquete de software basado en MATLAB (que proviene de MATrix LABoratory o “laboratorio de matrices”), lo que permite realizar el análisis de imágenes del cerebro a través de secuencias de datos, como por ejemplo, a partir de una serie de imágenes. El módulo LST es una caja de herramientas que permite que el SPM pueda segmentar las lesiones hiperintensas de T2 en FLAIR.

En cuanto a la caracterización de la atrofia cervical, se produjeron problemas en nuestro estudio al utilizar herramientas como el SCT (*Spinal Cord Toolbox*), ya que la segmentación no se ajustaba a la realidad. Es por ello por lo que se optó por la segmentación manual con el apoyo del software ITK-SNAP (figura 11), sobre las secuencias 3DT1 cervicales de corte axial. Se definieron las vértebras C3 y C4 como límites para la volumetría.

Figura 11. Ejemplo de segmentación manual utilizando el software ITK-SNA.



Análisis de las BOC del LCR:

Generalmente, por protocolo, cuando un paciente es diagnosticado de EM en el H. Universitari i Politècnic La Fe, y por tanto previo al inicio de cualquier FME, se extraen muestras pareadas de suero y de LCR, se alicuotan y se almacenan a -80°C en el laboratorio de Neuroinmunología, hasta que se necesitan para el análisis. De estas muestras se realizó un estudio cualitativo, para determinar la positividad de BOC de IgM, ya que suele ser el método de elección para su detección (199) (figura 12). Inicialmente, las muestras de suero se diluyeron en solución salina para alcanzar la misma concentración que las IgM tendrían en las muestras de LCR.

Para el análisis de las BOC de IgM se utilizó la técnica de enfoque isoeléctrico (IEF) e inmunotransferencia. Para el IEF se utilizó un sistema de electroforesis Multiphor II (GE Healthcare, Chicago, EEUU), a un pH de 5 a 8. A partir de la aplicación de un campo eléctrico o diferencia de potencial y un gradiente de pH, se consigue el desplazamiento de las proteínas hasta su punto isoeléctrico con el pH, es decir, donde su carga neta sea nula. Posteriormente las proteínas se transfirieron a una membrana de PVDF (fluoruro de polivinilideno), realizándose la inmunodetección mediante anti-IgM humana de cabra conjugada con biotina (Sigma) y estreptavidina-fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch).

La detección de BOC IgM frente a lípidos se realizó cuando se confirmó la síntesis de IgM intratecal por dos o más bandas restringidas al LCR. Para su detección se incubaron membranas de nitrocelulosa (Amersham Biosciences) durante la noche con solución de micelas lipídicas de fosfatidilcolina, esfingomielina, sulfátidos... (Sigma-Aldrich). Para analizar si la IgM oligoclonal reconocía alguno de los lípidos de mielina se realizó de nuevo un IEF seguido de inmunodetección como se ha descrito previamente. Para tener más robustez los resultados, la detección de las bandas fue interpretada por dos expertos, ciegos al diagnóstico de las muestras procesadas.

Figura 12. Análisis de la presencia de BOC IgM en LCR y suero.

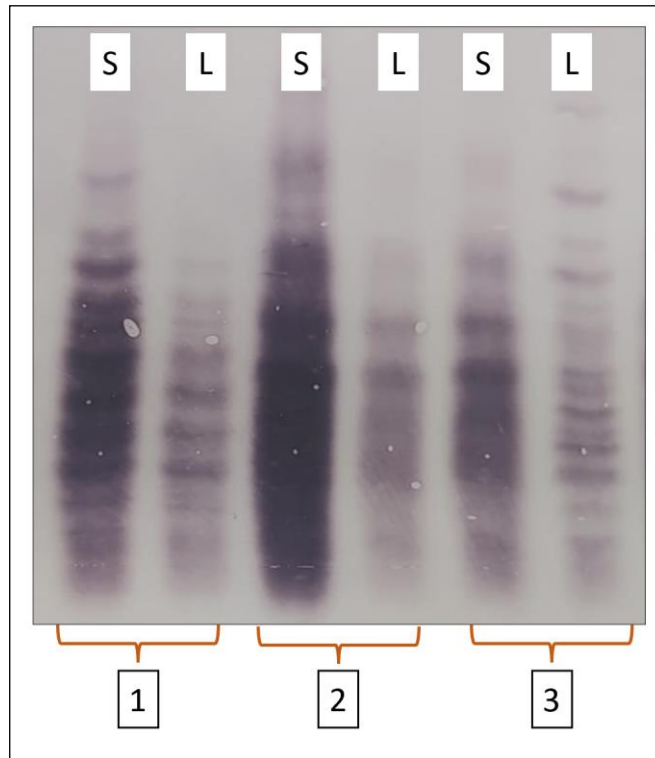


Figura 12. El paciente número 1 tiene bandas tanto en suero (S) como en LCR (L), esto sería un “patrón espejo”, y se consideraría negativo para BOC. El paciente número 2 no tiene bandas ni en suero (aunque está muy concentrado) ni en LCR, por lo que también se considera negativo para BOC. El paciente número 3 tiene bandas en LCR únicamente, y se consideraría un patrón positivo.

Análisis de las citoquinas y neurofilamentos del LCR:

Para la cuantificación de las citoquinas y los NFL del LCR se utilizó la tecnología SIMOA. El SIMOA es un analizador ultrasensible que permite tanto detectar como cuantificar biomarcadores, por ejemplo proteínas y ácidos nucleicos, de una forma más sensible que otras técnicas como el ELISA (200).

Para el procedimiento se añaden en una placa con 96 pocillos las muestras a analizar de los pacientes y los controles (figura 13). Se realizan incubaciones con perlas magnéticas que están conjugadas con anticuerpos, permitiendo éstos unirse a la partícula a analizar, que en nuestro caso fueron las citoquinas y los NFL. Al unirse

ambas (partícula – anticuerpo), se forma un inmunocomplejo, al que posteriormente se le une un anticuerpo secundario biotinilado y una enzima. A continuación, se produce una amplificación de la señal enzimática con un sustrato fluorescente, leyéndose la placa en un lector que detecta la concentración.

Figura 13. Tecnología SIMOA.



4.7 Análisis de datos del estudio

El análisis de los datos se organizó en dos fases:

Una primera fase descriptiva en la que se realizó una descripción global de la base de datos para conocer las características de los sujetos de la muestra. Para ello, se resumieron las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación típica); mientras que se usaron la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas.

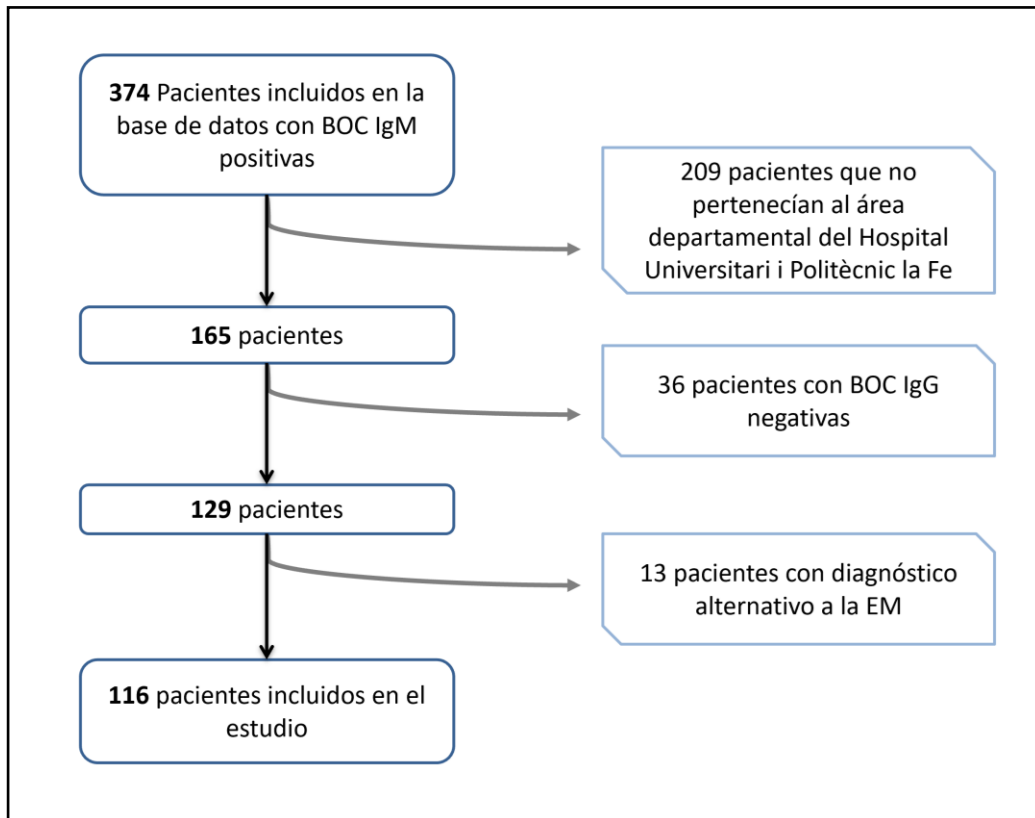
La segunda fase consistió en relacionar la presencia de BOC de tipo IgM frente a lípidos y la evolución del a EM. Para ello se utilizó el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas, y la T de student y la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según cumpliesen o no criterios de normalidad. También se realizó un análisis de Kaplan Meier con log-rank para evaluar el tiempo en alcanzar una puntuación de 4 y 6 en la escala EDSS.

La construcción de la base de datos y su posterior análisis fueron realizadas con el programa SPSS versión 25. Se trabajó a un nivel de confianza del 95%.

5. RESULTADOS

El número de sujetos incluidos inicialmente en el estudio (es decir, el total incluidos en la base de datos que presentaban BOC IgM positivas) fue de 374 pacientes. Tras la aplicación de criterios de selección (figura 14) se obtuvo una muestra final de 116 individuos.

Figura 14. Diagrama de flujo con los criterios de exclusión.



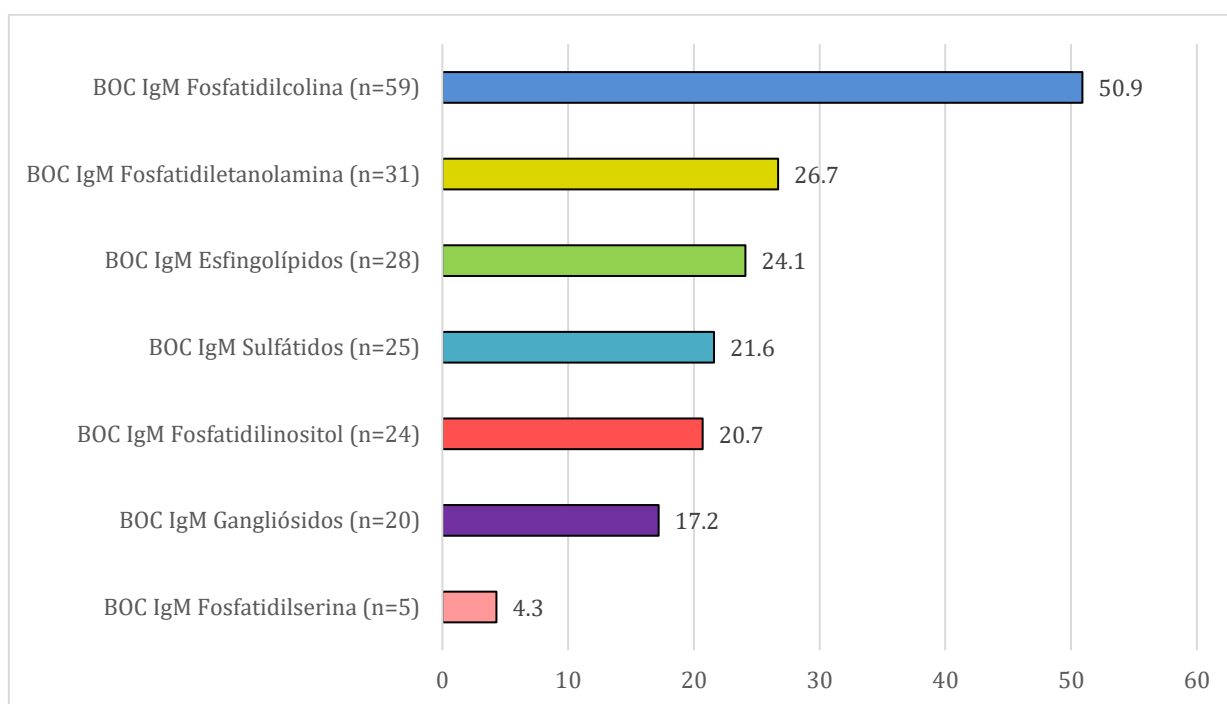
5.1 Descripción de la muestra estudiada

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fue de sexo femenino (68.1%), con una forma clínica predominante de EMRR (67,2%). La edad media del primer brote fue de 28 años, con un EDSS al inicio de 2 puntos. Un 74,1% inició tratamiento con un FME de primera línea, siendo el fármaco más utilizado el AG (39,5%). La media en tiempo entre el debut de la EM y el inicio del primer FME fue de unos 47 meses. Del total de la muestra, el 67,2% de los pacientes requirió tratamiento con un FME de segunda línea, predominando la prescripción del natalizumab (46,2%),

habiendo progresado en dicho momento el EDSS a una mediana de 3,5 puntos. Entre el inicio del FME de primera y segunda línea pasó una media de 52 meses.

Del total de los pacientes incluidos, 95 de ellos (81,9%) presentaron BOC de tipo IgM frente a lípidos. Respecto al tipo de anticuerpo expresado en el LCR de los pacientes con BOC IgM frente a lípidos (figura 15), predominaron las BOC IgM frente a fosfatidilcolina (PC) en el 50,9% de los pacientes, siguiéndole en frecuencia la fosfatidiletanolamina (PE) (26,7%) y en menor frecuencia la fosfatidilserina (PS) (4,3%). El 67% de los pacientes presentaron BOC de IgM frente a más de un lípido.

Figura 15. Frecuencia de las BOC IgM frente a los diferentes lípidos.



5.2 Estudio comparativo de las características demográficas y clínicas

En la tabla 2 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes en función de la presencia o no de BOC de IgM frente lípidos, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos positivas (n=95)</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos negativas (n=21)</i>	<i>Significación estadística[^]</i>
Sexo	Femenino	64 (67,4%)	15 (71,4%)	0,72
	Masculino	31 (32,6%)	6 (28,6%)	
Forma clínica	EMRR	64 (67,4%)	14 (66,7%)	0,93
	EMSP	21 (22,1%)	4 (19,0%)	
	EMPP	5 (5,3%)	2 (9,5%)	
	SCA	5 (5,3%)	1 (4,8%)	
Tratamiento de primera línea	Sí	72 (75,8%)	14 (66,7%)	0,39
	No	23 (24,2%)	7 (33,3%)	
Primer fármaco de tratamiento de primera línea	Acetato de glatiramero	29 (40,3%)	5 (35,7%)	0,67
	IFNβ-1a SC	22 (30,6%)	5 (35,7%)	
	IFNβ-1b SC	13 (18,1%)	4 (28,6%)	
	IFNβ-1a IM	6 (8,3%)	0 (0%)	
	Teriflunomida	2 (2,8%)	0 (0%)	
Segundo fármaco de tratamiento de primera línea	Acetato de glatiramero	9 (39,1%)	4 (66,7%)	0,61
	IFNβ-1a SC	4 (17,4%)	1 (16,7%)	
	IFNβ-1b SC	3 (13,0%)	0 (0%)	
	IFNβ-1a IM	3 (13,0%)	1 (16,7%)	
	Teriflunomida	4 (17,4%)	0 (0%)	
Tratamiento de segunda línea	Sí	66 (69,5%)	12 (57,1%)	0,28
	No	29 (30,5%)	9 (42,9%)	
Fármaco de tratamiento de segunda línea	Natalizumab	31 (47,0%)	5 (41,7%)	0,18
	Fingolimod	14 (21,2%)	6 (50,0%)	
	Inmunosupresores	12 (18,2%)	0 (0%)	
	Rituximab	5 (7,6%)	1 (8,3%)	
	Mitoxantrona	4 (6,1%)	0 (0%)	
Edad del primer brote		28,56 (28; 8,99)*	29,30 (28,5; 8,96)*	0,77
EDSS inicial		2,43 (2; 1,60)*	2,81 (2; 1,89)*	0,42
Tiempo entre el primer brote y el inicio del primer tratamiento (meses)		45,17 (17; 64,83)*	54,93 (16,5; 67,08)*	0,57
Tiempo entre el tratamiento de primera y segunda línea (meses)		50,96 (40; 46,73)*	58,86 (35; 56,77)*	0,89
EDSS al cambio a segunda línea de tratamiento		3,62 (3,5; 1,52)*	3,55 (3; 1,99)*	0,58

EM= Esclerosis Múltiple, EMRR = Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, EMSP = Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva, EMPP = Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva, SCA = Síndrome Clínico Aislado, IFNβ = Interferón beta, SC = subcutáneo, IM = intramuscular. *Media (mediana; desviación típica), ^Prueba Chi-Cuadrado

En la tabla 3 se recogen los resultados relativos al estudio descriptivo de la muestra en función de la positividad de BOC de IgM frente a los diferentes lípidos, sin encontrarse diferencias significativas.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.

Variable	Categoría	BOC IgM PC positivos (n=59)	BOC IgM PC negativos (n=56)	P value	BOC IgM PE positivas (n=31)	BOC IgM PE negativas (n=84)	P value	BOC IgM esfingolípidos positivos (n=28)	BOC IgM esfingolípidos negativos (n=87)	P value ^a
Sexo	Femenino	39 (66,1%)	40 (71,4%)	0,54	25 (80,6%)	54 (64,3%)	0,93	17 (60,7%)	62 (71,3%)	0,29
	Masculino	20 (33,9%)	16 (28,6%)		6 (19,4%)	30 (35,7%)		11 (39,3%)	25 (28,7%)	
Forma clínica	EMRR	42 (71,2%)	36 (64,3%)	0,58	18 (58,1%)	60 (71,4%)	0,34	20 (71,4%)	58 (66,7%)	0,30
	EMSP	11 (18,6%)	14 (25,0%)		8 (25,8%)	17 (20,2%)		6 (21,4%)	19 (21,8%)	
	EMPP	3 (5,1%)	4 (7,1%)		3 (9,7%)	4 (4,8%)		1 (3,6%)	6 (6,9%)	
	SCA	3 (5,1%)	2 (3,6%)		2 (6,4%)	3 (3,6%)		1 (3,6%)	4 (4,6%)	
Tratamiento de primera línea	SI	45 (76,3%)	41 (73,2%)	0,71	25 (80,6%)	61 (72,6%)	0,38	21 (75,0%)	65 (74,7%)	0,98
	No	14 (23,7%)	15 (26,8%)		6 (20,7%)	23 (27,4%)		7 (25,0%)	22 (25,3%)	
Primer fármaco de tratamiento de primera línea	Acetato de glatiramer	16 (35,6%)	18 (43,9%)	0,32	8 (32,0%)	26 (42,6%)	0,35	7 (33,3%)	27 (41,5%)	0,15
	IFNβ-1a SC	14 (31,1%)	13 (31,7%)		8 (32,0%)	19 (31,1%)		10 (47,6%)	17 (26,2%)	
	IFNβ-1b SC	8 (17,8%)	9 (22,0%)		8 (32,0%)	9 (14,8%)		1 (4,8%)	16 (24,6%)	
	IFNβ-1a IM	5 (11,1%)	1 (2,4%)		1 (4,0%)	5 (8,2%)		2 (9,5%)	4 (6,2%)	
	Teriflunomida	2 (4,4%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (3,3%)		1 (4,8%)	1 (1,5%)	
Segundo fármaco de tratamiento de primera línea	Acetato de glatiramer	7 (38,9%)	6 (54,5%)	0,60	5 (45,5%)	8 (44,4%)	0,28	3 (75,0%)	10 (40,0%)	0,51
	IFNβ-1a SC	3 (16,7%)	2 (18,2%)		1 (9,1%)	4 (22,2%)		0 (0%)	5 (20,0%)	
	IFNβ-1b SC	3 (16,7%)	0 (0%)		0 (0%)	3 (16,7%)		0 (0%)	3 (12,0%)	
	IFNβ-1a IM	2 (11,1%)	2 (18,2%)		2 (18,2%)	2 (11,1%)		0 (0%)	4 (16,0%)	
	Teriflunomida	3 (16,7%)	1 (9,1%)		3 (27,3)	1 (5,6%)		1 (25,0%)	3 (12,0%)	
Tratamiento de segunda línea	SI	42 (71,2%)	36 (64,3%)	0,43	22 (71,0%)	56 (66,7%)	0,66	19 (67,9%)	59 (67,8%)	0,99
	No	17 (28,8%)	20 (35,7%)		9 (29,0%)	28 (33,3%)		9 (32,1%)	28 (32,2%)	
Fármaco de tratamiento de segunda línea	Natalizumab	21 (50,0%)	15 (41,7%)	0,61	11 (50,0%)	25 (44,6%)	0,42	9 (47,4%)	27 (45,8%)	0,78
	Fingolimod	8 (19,0%)	12 (33,3%)		4 (18,2%)	16 (28,6%)		3 (15,8%)	17 (28,8%)	
	Inmunosupresores	7 (16,7%)	5 (13,9%)		4 (18,2%)	8 (14,3%)		4 (21,1%)	8 (13,6%)	
	Rituximab	3 (7,1%)	3 (8,3%)		3 (13,6%)	3 (5,4%)		2 (10,5%)	4 (6,8%)	
	Mitoxantrona	3 (7,1%)	1 (2,8%)		0 (0%)	4 (7,1%)		1 (5,3%)	3 (5,1%)	
Edad del primer brote		28,64 (28; 8,19)*	28,80 (29; 9,83)*	0,99	28,10 (27; 10,80)*	28,95 (29; 8,27)*	0,64	27,10 (27; 9,86)*	29,23 (28; 8,68)*	0,35
EDSS inicial		2,32 (2; 1,53)*	2,7 (2; 1,78)*	0,21	2,70 (2; 1,97)*	2,44 (2; 1,54)*	0,94	2,21 (1,75; 1,57)*	2,61 (2; 1,69)*	0,21
Tiempo entre el primer brote y el inicio del primer tratamiento		43,07 (13; 64,95)*	50,80 (20; 65,41)*	0,46	48,80 (30; 62,34)*	45,92 (12; 66,41)*	0,20	42,48 (18; 57,03)*	48,134 (16; 67,60)*	0,89
Tiempo entre el tratamiento de primera y segunda línea (meses)		48,60 (38; 44,38)*	56,43 (51; 52,25)*	0,66	54,47 (53; 37,89)*	50,83 (33,5; 52,06)*	0,28	35,67 (33; 21,96)*	56,78 (44; 52,01)*	0,41
EDSS al cambio a segunda línea de tratamiento		3,69 (3,5; 1,54)*	3,52 (3; 1,65)*	0,53	3,47 (3,25; 1,59)*	3,66 (3,5; 1,59)*	0,68	3,34 (3; 1,45)*	3,71 (3,5; 1,63)*	0,40

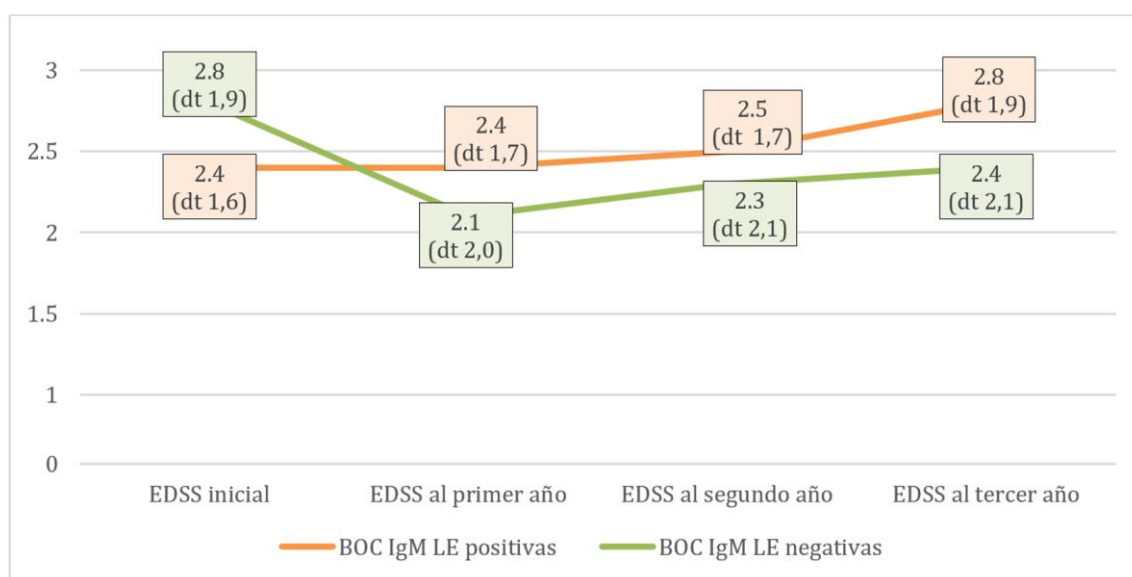
Variable	Categoría	BOC IgM sulfátidos positivos (n=25)		BOC IgM sulfátidos negativos (n=90)		BOC IgM PI positivas (n=24)		BOC IgM PI negativas (n=91)		BOC IgM gangliosidos positivos (n=20)		BOC IgM gangliosidos negativos (n=95)		BOC IgM PS positivas (n=5)		BOC IgM PS negativas (n=110)		P value
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo	Femenino	21	(84,0%)	58	(64,4%)	17	(70,0%)	62	(68,1%)	13	(65,0%)	66	(69,5%)	3	(68,7%)	76	(69,1%)	0,67
	Masculino	4	(16,0%)	32	(35,6%)	7	(29,2%)	29	(31,9%)	7	(35,0%)	29	(30,5%)	2	(31,3%)	34	(30,9%)	
Forma clínica	EMRR	18	(72,0%)	60	(66,7%)	14	(58,3%)	64	(70,3%)	64	(67,4%)	64	(67,4%)	3	(60,0%)	75	(68,2%)	0,75
	EMSP	5	(20,0%)	20	(22,2%)	7	(29,2%)	18	(19,8%)	22	(23,2%)	22	(23,2%)	1	(20,0%)	24	(21,8%)	
	EMPP	2	(8,0%)	5	(5,6%)	1	(4,2%)	6	(6,6%)	5	(5,3%)	5	(5,3%)	1	(20,0%)	6	(5,5%)	
	SCA	0	(0,0%)	5	(5,5%)	2	(8,4%)	3	(3,3%)	4	(4,3%)	4	(4,3%)	0	(0,0%)	5	(4,5%)	
	Sí	18	(72,0%)	68	(75,6%)	19	(79,2%)	67	(73,6%)	17	(85,0%)	69	(72,6%)	3	(60,0%)	83	(75,5%)	0,44
Primer fármaco de tratamiento de primera línea	No	7	(28,0%)	22	(24,4%)	5	(20,8%)	24	(26,4%)	3	(15,0%)	26	(27,4%)	2	(40,0%)	27	(24,5%)	
Primer fármaco de tratamiento de primera línea	Acetato de glatiramer	11	(61,1%)	23	(67,6%)	7	(36,8%)	27	(31,3%)	10	(58,8%)	24	(34,8%)	0	(0,0%)	34	(41,0%)	0,15
	IFNβ-1a SC	3	(16,7%)	24	(35,3%)	6	(31,6%)	21	(31,3%)	5	(29,4%)	22	(31,9%)	3	(100%)	24	(28,9%)	
	IFNβ-1b SC	2	(11,1%)	15	(22,1%)	4	(21,1%)	13	(19,4%)	1	(5,9%)	16	(23,2%)	0	(0,0%)	17	(20,5%)	
	IFNβ-1a IM	2	(11,1%)	4	(5,9%)	2	(10,5%)	4	(6,0%)	1	(5,9%)	5	(7,2%)	0	(0,0%)	6	(7,2%)	
	Teriflunomida	0	(0,0%)	2	(2,9%)	0	(0,0%)	2	(3,0%)	0	(0,0%)	2	(2,9%)	0	(0,0%)	2	(2,4%)	
Segundo fármaco de tratamiento de primera línea	Sí	1	(16,7%)	12	(52,2%)	3	(42,9%)	10	(45,5%)	1	(50,0%)	12	(44,4%)	0	(0,0%)	13	(44,8%)	0,76
Tratamiento de segunda línea	glatiramer	2	(33,3%)	3	(13,0%)	2	(28,6%)	3	(13,6%)	1	(50,0%)	4	(14,8%)	0	(0,0%)	5	(17,2%)	
	IFNβ-1a SC	1	(16,7%)	2	(8,7%)	0	(0,0%)	3	(13,6%)	0	(0,0%)	3	(11,1%)	0	(0,0%)	3	(10,3%)	
	IFNβ-1b SC	2	(33,3%)	2	(8,7%)	1	(14,3%)	3	(13,6%)	0	(0,0%)	4	(14,8%)	0	(0,0%)	4	(13,8%)	
	IFNβ-1a IM	0	(0,0%)	4	(17,4%)	1	(14,3%)	3	(13,6%)	0	(0,0%)	4	(14,8%)	0	(0,0%)	4	(13,8%)	
	Teriflunomida	17	(68,0%)	61	(67,8%)	17	(70,8%)	61	(67,0%)	10	(50,0%)	68	(71,6%)	3	(60,0%)	75	(68,2%)	0,70
Fármaco de tratamiento de segunda línea	No	8	(32,0%)	29	(32,2%)	7	(29,2%)	30	(33,0%)	10	(50,0%)	27	(28,4%)	2	(40,0%)	35	(31,8%)	
	Natalizumab	9	(52,9%)	27	(44,3%)	6	(35,3%)	30	(49,2%)	4	(40,0%)	32	(47,1%)	1	(33,3%)	35	(46,7%)	0,87
	Fingolimod	4	(23,5%)	16	(26,2%)	5	(29,4%)	15	(24,6%)	3	(30,0%)	17	(25,0%)	1	(33,3%)	19	(25,3%)	
	Inmunosupresores	1	(5,9%)	11	(18,0%)	2	(11,8%)	10	(16,4%)	2	(20,0%)	10	(14,7%)	1	(33,3%)	11	(14,7%)	
	Rituximab	1	(5,9%)	5	(8,2%)	1	(5,9%)	5	(8,2%)	0	(0,0%)	6	(8,8%)	0	(0,0%)	6	(8,0%)	
Edad del primer brote	Mitoxantrona	2	(11,8%)	2	(3,3%)	3	(17,6%)	1	(1,6%)	1	(10,0%)	3	(4,4%)	0	(0,0%)	4	(5,3%)	
EDSS inicial	Sí	27,76		28,99		27,21		29,12		31,45		28,14		30,60		28,63		0,48**
	No	(26; 9,51)*		(29; 8,87)*		(24,5; 10,79)*		(28,5; 8,46)*		(31; 10,91)*		(27; 8,47)*		(32; 4,28)*		(27; 9,14)*		
Tiempo entre el primer brote y el inicio del primer tratamiento	Sí	2,52		2,51		2,65		2,47		2,20		2,58		3,60		2,46		0,27**
	No	(2,25; 1,54)*		(2; 1,70)*		(2,25; 1,66)*		(2; 1,67)*		(1,75; 1,62)*		(2; 1,67)*		(2,5; 2,48)*		(2; 1,61)*		
Tiempo entre el primer tratamiento de primera y segunda línea (meses)	Sí	47,39		46,59		36,37		49,70		37,59		49,01		5,67		48,24		0,11**
	No	(21,5; 59,58)*		(17; 66,66)*		(12; 47,70)*		(20; 69,03)*		(12; 56,91)*		(20; 66,91)*		(4; 4,72)*		(19; 65,59)*		
EDSS al cambio a segunda línea de tratamiento	Sí	64,90		48,62		50,31		52,55		60,62		50,46		57,67		51,66		0,31**
	No	(51; 66,23)*		(38,5; 41,85)*		(40; 45,57)*		(39,5; 48,84)*		(51,5; 53,98)*		(37; 47,09)*		(57; 12,01)*		(38; 48,99)*		
Tiempo entre el primer brote y el inicio del primer tratamiento	Sí	3,85		3,54		3,28		3,70		3,22		3,67		2,83		3,64		0,47**
	No	(3; 1,75)*		(3,5; 1,54)*		(3,25; 1,33)*		(3,5; 1,64)*		(2,5; 1,56)*		(3,5; 1,59)*		(2,5; 0,58)*		(3,5; 1,60)*		

EM= Esclerosis Múltiple, EMRR = EM Remite Recurrente, EMSP = EM Secundaria Progresiva, EMPP = EM Primaria Progresiva, SCA = Síndrome Clínico Aislado, IPNβ = Interferón beta, SC = subcutáneo, IM = intramuscular. *Media (mediana; desviación típica), ^Prueba Chi-Cuadrado, **Prueba U-Mann Whitney

5.3 Estudio evolutivo de los pacientes

Respecto a la evolución temporal de la discapacidad medida mediante la escala EDSS, se evidenció un EDSS inicial de 2,5 puntos (dt 1,6) en la totalidad de la muestra estudiada (n=113), siendo al primer año de 2,32 (dt 1,8), al segundo de 2,46 (dt 1,9), y al tercer año de evolución de la enfermedad de 2,74 puntos (dt 1,9) (n=107). En la figura 16 se refleja la evolución de los pacientes según la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos, sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas (test de U-Mann Whitney). Pese a que la escala EDSS mide de 0 a 10 con intervalos de 0,5 puntos, en la figura se reflejan los datos con diferencias decimales menores a 0,5 puntos para visualizar mejor con las puntuaciones medias, la progresión de la EDSS en años consecutivos.

Figura 16. Evolución temporal de la discapacidad mediante la escala EDSS en función de la presencia o no de BOC IgM frente lípidos.



En la tabla 4 se recogen las puntuaciones en la escala EDSS en función de la presencia de BOC de IgM frente a los diferentes lípidos.

Tabla 4. Evolución temporal de la discapacidad en función de la presencia de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.

Variable	BOC IgM PC positivas (n=57)	BOC IgM PC negativas (n=55)	BOC IgM PE positivas (n=30)	BOC IgM PE negativas (n=82)	BOC IgM esfingolípidos positivas (n=28)	BOC IgM esfingolípidos negativas (n=84)	P
EDSS inicial*	2,32 (2; 1,53)	2,70 (2; 1,78)	2,70 (2; 1,97)	2,44 (2; 1,54)	2,21 (1,75; 1,57)	2,61 (2; 1,69)	0,21
EDSS al primer año*	2,24 (1,5; 1,67)	2,42 (2; 1,91)	2,53 (2; 2,00)	2,26 (1,5; 1,70)	2,37 (2; 1,67)	2,32 (1,75; 1,83)	0,80
EDSS al segundo año*	2,40 (2; 1,82)	2,58 (2; 1,97)	2,74 (2; 2,08)	2,39 (2; 1,81)	2,43 (1,5; 2,00)	2,51 (2; 1,86)	0,54
EDSS al tercer año*	2,63 (2; 1,82)	2,86 (2; 2,05)	3,03 (2; 2,12)	2,63 (2; 1,86)	2,73 (2; 1,97)	2,74 (2; 1,93)	0,87
EDSS actual*	3,20 (2; 2,45)	3,17 (2,5; 2,18)	3,10 (2; 2,05)	3,22 (2; 2,41)	3,26 (2,5; 2,25)	3,16 (2; 2,34)	0,82

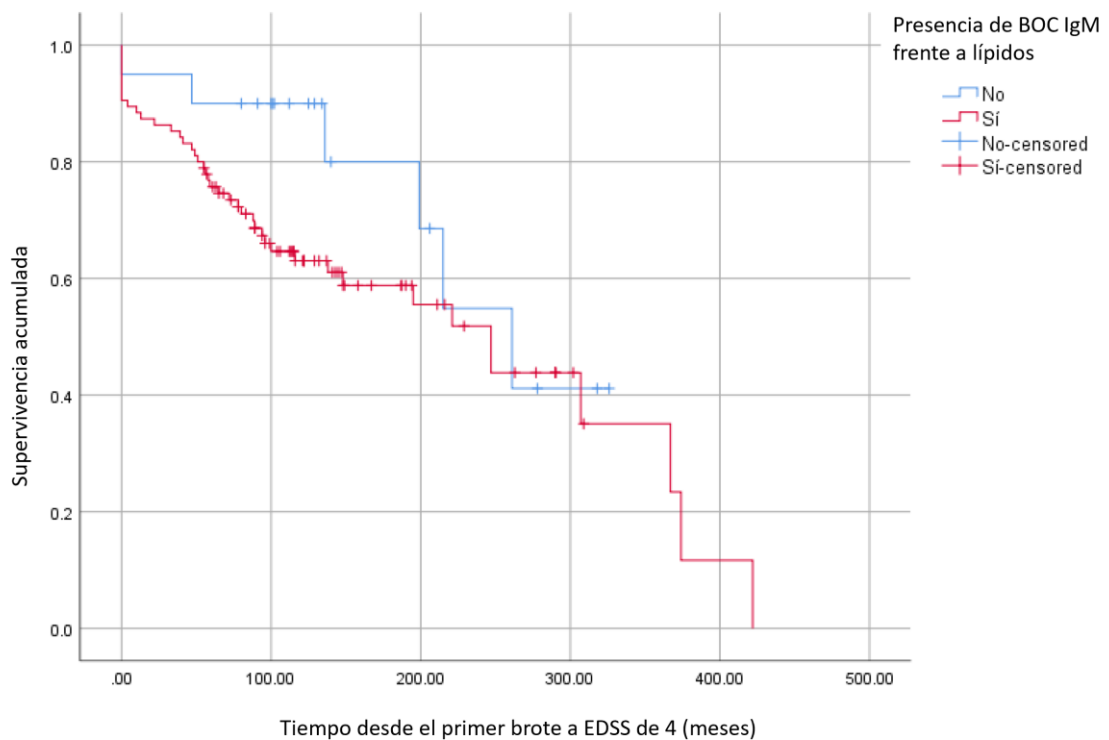
Variable	BOC IgM sulfátidos positivas (n=24)	BOC IgM sulfátidos negativas (n=88)	BOC IgM PI positivas (n=24)	BOC IgM PI negativas (n=88)	BOC IgM gangliosidos positivas (n=20)	BOC IgM gangliosidos negativas (n=92)	BOC IgM PS positivas (n=5)	BOC IgM PS negativas (n=107)	P
EDSS inicial*	2,52 (2,25; 1,54)	2,51 (2; 1,70)	2,65 (2,25; 1,66)	2,47 (2; 1,67)	2,20 (1,75; 1,62)	2,58 (2; 1,67)	3,60 (2,5; 2,48)	2,46 (2; 1,61)	0,27
EDSS al primer año*	2,39 (2; 1,80)	2,32 (1,5; 1,79)	2,52 (2; 1,74)	2,28 (1,5; 1,80)	2,32 (1; 1,97)	2,33 (2; 1,75)	2,50 (1; 2,40)	2,32 (2; 1,76)	0,79
EDSS al segundo año*	2,52 (2; 1,95)	2,48 (2; 1,88)	2,70 (2; 2,17)	2,43 (2; 1,81)	2,40 (2; 1,84)	2,51 (2; 1,91)	2,70 (1,5; 2,36)	2,47 (2; 1,88)	0,95
EDSS al tercer año*	2,83 (2; 2,00)	2,71 (2; 1,92)	3,20 (2,5; 2,20)	2,61 (2; 1,84)	2,70 (2; 2,03)	2,75 (2; 1,92)	2,90 (2; 2,22)	2,73 (2; 1,93)	0,89
EDSS actual*	2,98 (2; 2,62)	3,24 (2,5; 2,23)	3,58 (2,5; 2,59)	3,09 (2; 2,25)	2,53 (1,75; ,27)	3,31 (2,5; 2,31)	1,50 (2; 1,00)	3,25 (2,5; 2,32)	0,21

PC = Fosfatidilcolina, PE = Fosfatidiletanolamina, PI = Fosfatidilinositol, PS = Fosfatidilserina

*Media (mediana; desviación típica), ^Prueba U-Mann Whitney

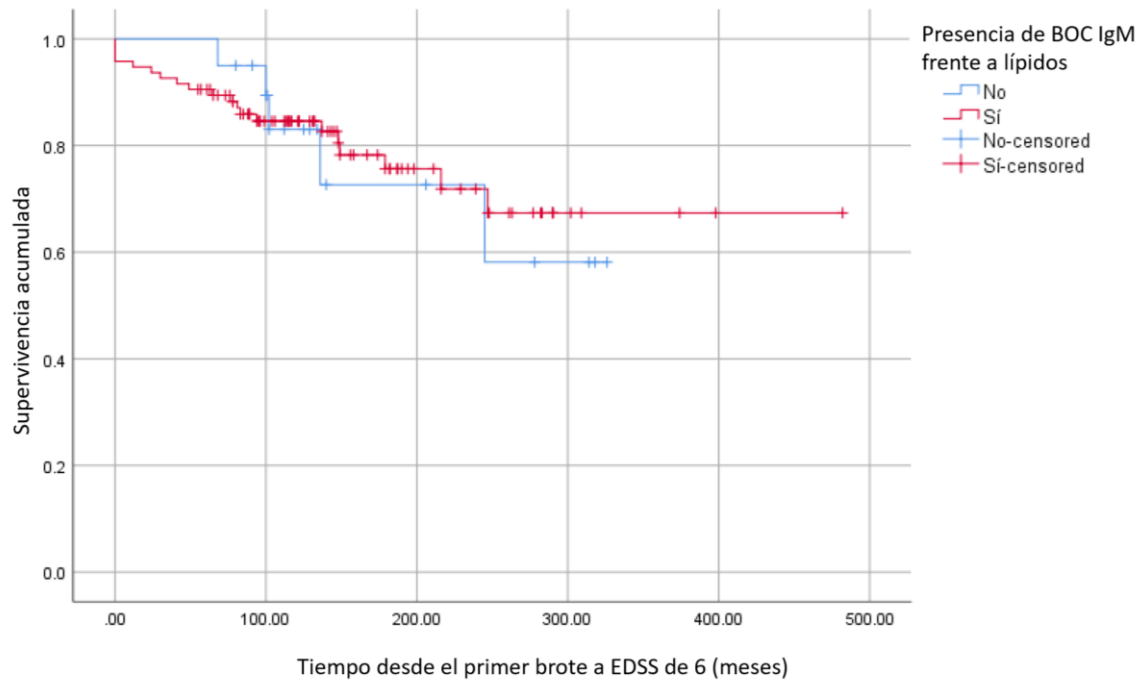
Se realizó también un estudio de supervivencia con log rank para evaluar qué proporción de pacientes alcanzaron una puntuación determinada en la escala EDSS en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos. En la figura 17 se muestra como desenlace el tiempo en alcanzar un EDSS de 4, siendo la mediana en meses en el grupo con BOC IgM frente a lípidos de 247 meses, mientras en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos fue de 261 meses ($p = 0,19$).

Figura 17. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 4 como desenlace en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos.



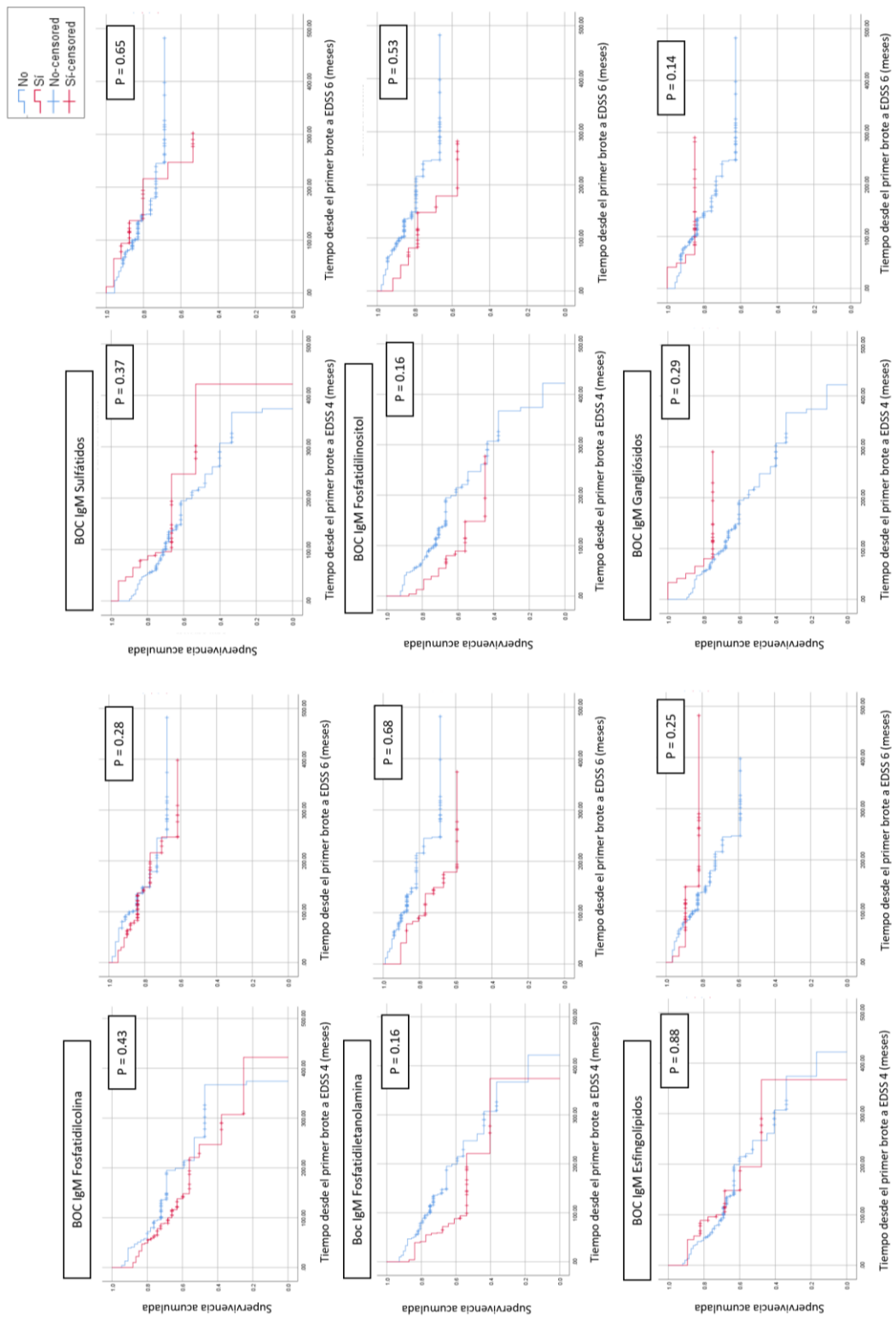
Al analizar como desenlace el tiempo en alcanzar una puntuación de 6 en la escala EDSS (figura 18) no se dispone de la mediana. Sin embargo, la media en el grupo con BOC IgM frente a lípidos fue de 364 meses, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos fue de 255 ($p = 0,83$).

Figura 18. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 6 como desenlace en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos.



Se realizó posteriormente un análisis según la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, con desenlace el alcanzar una puntuación en la escala EDSS de 4 o 6 (figura 19), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas.

Figura 19. Kaplan Meier con tiempo de alcanzar EDSS de 4 o 6 en función de la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.

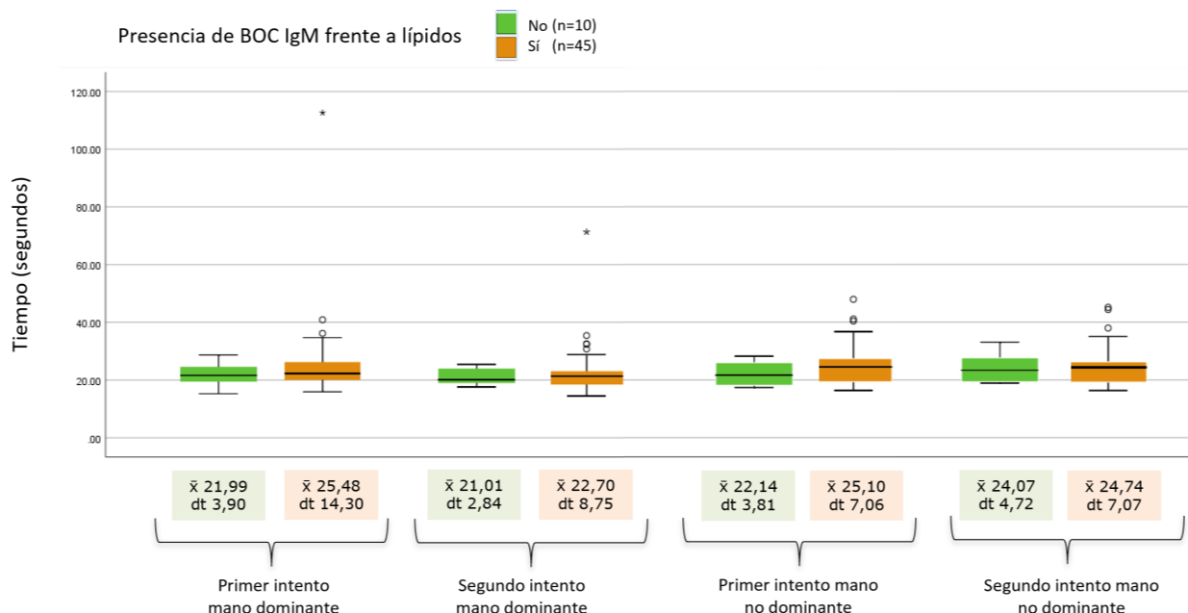


5.4 Resultados de las pruebas funcionales

Resultados de la prueba 9HPT:

A nivel general, de la totalidad de pacientes que participaron en la recogida de datos de los test funcionales (n=55), se objetivó que el tiempo en realizar el primer intento con la mano dominante fue de 24,84 segundos, mejorando a 22,39 al segundo intento. Con la mano no dominante se obtuvo una media de 24,55 segundos al primer intento y de 24,62 al segundo. Posteriormente se realizó un análisis mediante la prueba de U-Mann Whitney para determinar si existían diferencias en la prueba del 9HPT en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos (figura 20), sin alcanzarse la significación.

Figura 20. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados del 9HPT en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.

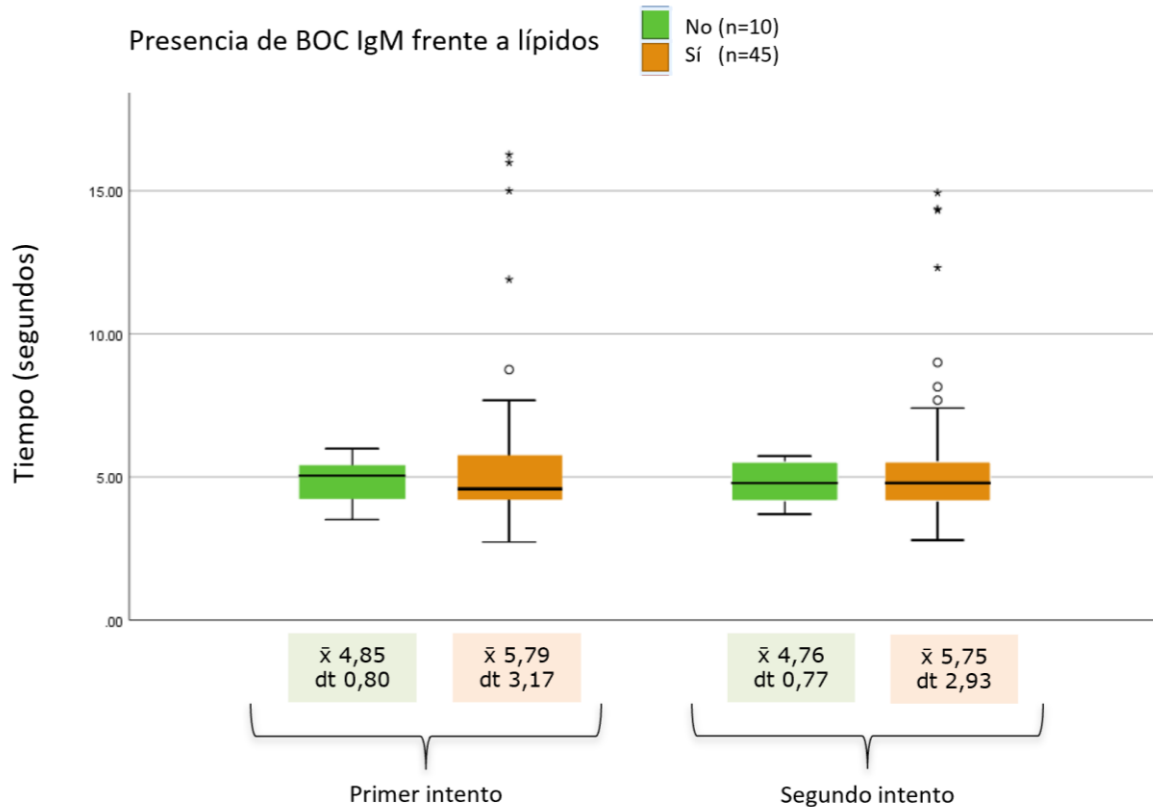


Resultados de la prueba 8 metros marcha:

Respecto a la prueba de 8m marcha, se realizaron dos intentos, siendo la media de tiempo de 5,62 segundos al primer intento y de 5,57 al segundo. En la figura 21 se

muestran las diferencias en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas (prueba de U-Mann Whitney).

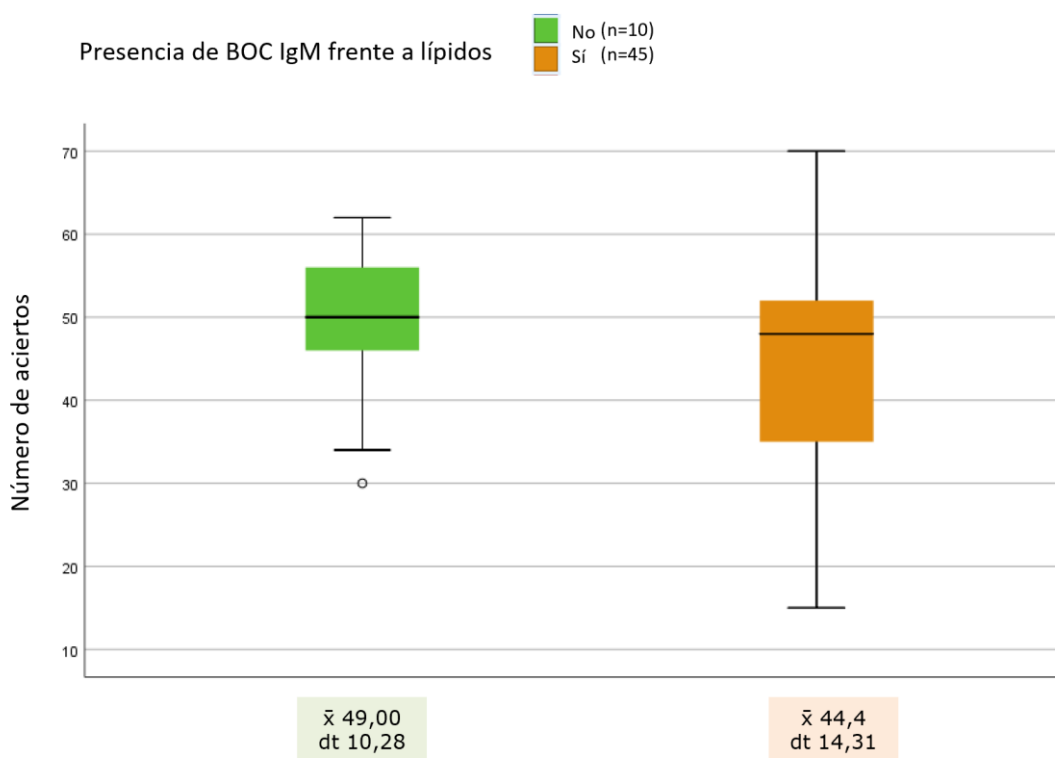
Figura 21. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba de 8 metros marcha en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.



Resultados del SDMT:

La media en cuanto al número de aciertos en la prueba del SDMT del total de la muestra fue de 45. Al comprar según la positividad de BOC IgM frente a lípidos (figura 22), se objetivó un mayor número de aciertos (49 frente a 44) en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos, que en el grupo con presencia de dicho biomarcador, sin ser estadísticamente significativo (prueba U-Mann Whitney).

Figura 22. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la prueba SDMT en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos.



Resultados de las pruebas funcionales según la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos:

En la tabla 5 se reflejan los tiempos obtenidos en las pruebas funcionales comentadas previamente (9HPT, 8 metros marcha y SDMT) en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba del 9HPT a favor del grupo con BOC IgM frente a gangliósidos, con mejores tiempos al primer intento con la mano dominante (19,12 frente a 25,68 segundos, $p=0,02$); al segundo intento con la mano dominante (18,49 frente a 22,99 segundos, $p = 0,03$); y al segundo intento con la mano no dominante (18,77 frente a 25,49 segundos, $p = 0,003$).

Tabla 5. Resultados de las pruebas funcionales según la presencia de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.

Variable	BOC IgM PC positivas (n=34)	BOC IgM PC negativas (n=20)	P value [^]	BOC IgM PE positivas (n=16)	BOC IgM PE negativas (n=38)	P value [^]	BOC IgM esfingolípidos positivos (n=10)	BOC IgM esfingolípidos negativos (n=44)	P value [^]
9HPT primer intento mano dominante (segundos)	26,60 (22,75; 16,24)	22,14 (22,12; 3,68)	0,40	22,35 (21,8; 3,02)	26,05 (22,40; 15,52)	0,52	24,29 (25,90; 5,35)	25,10 (22,11; 14,42)	0,45
9HPT segundo intento mano dominante (segundos)	23,51 (21,63; 9,85)	20,75 (20,11; 2,71)	0,50	20,17 (19,73; 2,57)	23,46 (21,21; 9,32)	0,21	22,48 (20,65; 4,85)	22,49 (21,02; 8,66)	0,66
9HPT primer intento mano no dominante (segundo)	24,90 (23,78; 6,79)	24,25 (23,76; 6,62)	0,77	23,33 (21,56; 7,71)	25,18 (24,72; 6,25)	0,20	24,67 (24,91; 6,20)	24,66 (23,06; 6,84)	0,95
9HPT segundo intento mano no dominante (segundos)	24,70 (24,08; 6,86)	24,80 (24,78; 6,52)	0,73	23,22 (21,35; 6,94)	25,33 (25,07; 6,55)	0,17	24,16 (25,28; 5,65)	24,87 (24,08; 6,94)	0,95
8m marcha primer intento (segundos)	5,87 (4,56; 3,42)	5,26 (5,05; 1,83)	0,69	6,98 (4,93; 4,43)	5,06 (4,61; 1,72)	0,15	4,80 (4,30; 1,27)	5,81 (4,77; 3,13)	0,39
8m marcha segundo intento (segundos)	5,81 (4,78; 3,12)	5,23 (4,99; 1,83)	0,69	6,65 (4,82; 3,96)	5,14 (4,78; 1,82)	0,25	4,70 (4,45; 1,00)	5,78 (4,84; 2,91)	0,36
SDMT (número aciertos)	44,06 (48; 14,69)	46,05 (49; 11,09)	0,71	43,94 (48; 12,43)	45,16 (48; 13,92)	0,68	47,50 (50; 15,44)	44,18 (48; 13,00)	0,37

Variable	BOC IgM sulfátidos positivos (n=9)	BOC IgM sulfátidos negativos (n=45)	P value^	BOC IgM PI positivas (n=8)	BOC IgM PI negativas (n=46)	P value^	BOC IgM gangliósidos positivos (n=6)	BOC IgM gangliósidos negativos (n=48)	P value^	BOC IgM PS positivas (n=3)	BOC IgM PS negativas (n=51)	P value^
9HPT primer intento mano dominante (segundos)	20,84 (20,81; 3,26)	25,77 (23,11; 14,26)	0,11	21,98 (21,55; 3,59)	25,47 (22,40; 14,17)	0,49	19,12 (19,35; 2,80)	25,68 (23,15; 13,79)	0,03	27,60 (24,10; 7,47)	24,80 (21,96; 13,47)	0,22
9HPT segundo intento mano dominante (segundos)	19,82 (19,86; 2,99)	23,02 (21,35; 8,64)	0,21	20,58 (20,41; 3,52)	22,82 (21,21; 8,58)	0,54	18,49 (18,52; 2,04)	22,99 (21,48; 8,39)	0,03	23,26 (21,35; 4,90)	22,44 (20,97; 8,23)	0,53
9HPT primer intento mano no dominante (segundos)	24,06 (20,31; 9,80)	24,78 (24,51; 5,98)	0,30	25,65 (21,14; 10,47)	24,48 (24,46; 5,91)	0,69	20,94 (20,38; 3,50)	25,13 (24,57; 6,85)	0,11	29,87 (27,58; 9,58)	24,35 (23,42; 6,46)	0,18
9HPT segundo intento mano no dominante (segundos)	22,96 (20,68; 8,98)	25,10 (24,62; 6,16)	0,10	24,25 (20,46; 9,79)	24,82 (24,80; 6,10)	0,25	18,78 (17,10; 3,53)	25,50 (24,80; 6,61)	0,01	30,48 (25,13; 12,16)	24,39 (24,18; 6,24)	0,34
8m marcha primer intento (segundos)	5,64 (4,31; 3,55)	5,64 (4,86; 2,82)	0,42	5,74 (5,03; 2,57)	5,62 (4,61; 3,00)	0,52	4,47 (4,43; 0,42)	5,79 (4,81; 3,07)	0,34	4,58 (4,29; 0,52)	5,70 (4,77; 2,99)	0,62
8m marcha segundo intento (segundos)	5,51 (4,31; 3,33)	5,61 (4,84; 2,61)	0,39	5,66 (4,88; 2,72)	5,58 (4,78; 2,73)	0,74	4,60 (4,50; 0,41)	5,72 (4,85; 2,85)	0,45	4,62 (4,84; 0,87)	5,65 (4,79; 2,77)	0,63
SDMT (número aciertos)	42,44 (42; 12,19)	45,27 (49; 13,70)	0,39	45,88 (46; 6,22)	44,61 (48; 14,32)	0,91	50,17 (50; 7,49)	44,13 (48; 13,86)	0,38	42,67 (51; 20,79)	44,92 (48; 13,14)	0,92

PC = Fوسفاتيدليتانولامينا, PE = Fوسفاتيدليانوسيتول, PI = Fوسفاتيدليسيرينا, 9HPT = 9 hole peg test, SDMT = Symbol Digit Modalities Test

* Media (mediana; desviación típica), ^ Prueba U-Mann Whitney

5.5 Resultados de los Z-scores y la MSFC:

Respecto al cálculo de los Z-scores según la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos, no se objetivaron diferencias significativas: el Z-score del 9HPT fue de 0,02 en el grupo con BOC IgM frente a lípidos y de 0,04 en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos ($p = 0,52$, prueba de T de Student para muestras independientes); el Z-score de la prueba de 8 metros marcha fue de -0,01 en el grupo de BOC IgM frente a lípidos positivas y 0,28 en el de negativas ($p = 0,86$, prueba de U-Mann Whitney), y el Z-score de la SDMT fue de -0,06 y de 0,27 ($p = 0,34$, prueba de U-Mann Whitney) en los grupos de BOC IgM frente a lípidos positivas y negativas respectivamente.

·Resultados de los Z-scores según la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos:

En las figuras 23, 24 y 25, se representan los diagramas de cajas y bigotes con los resultados de los Z-scores de las pruebas funcionales (9HPT, 8 metros marcha y SDMT), de aquellos pacientes con positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el Z-score del 9HPT a favor del grupo con BOC IgM frente a gangliósidos (0,10 frente a 0,01; $p = 0,02$, prueba de U-Mann Whitney).

Figura 23. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de los Z-scores de la prueba 9HPT en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.

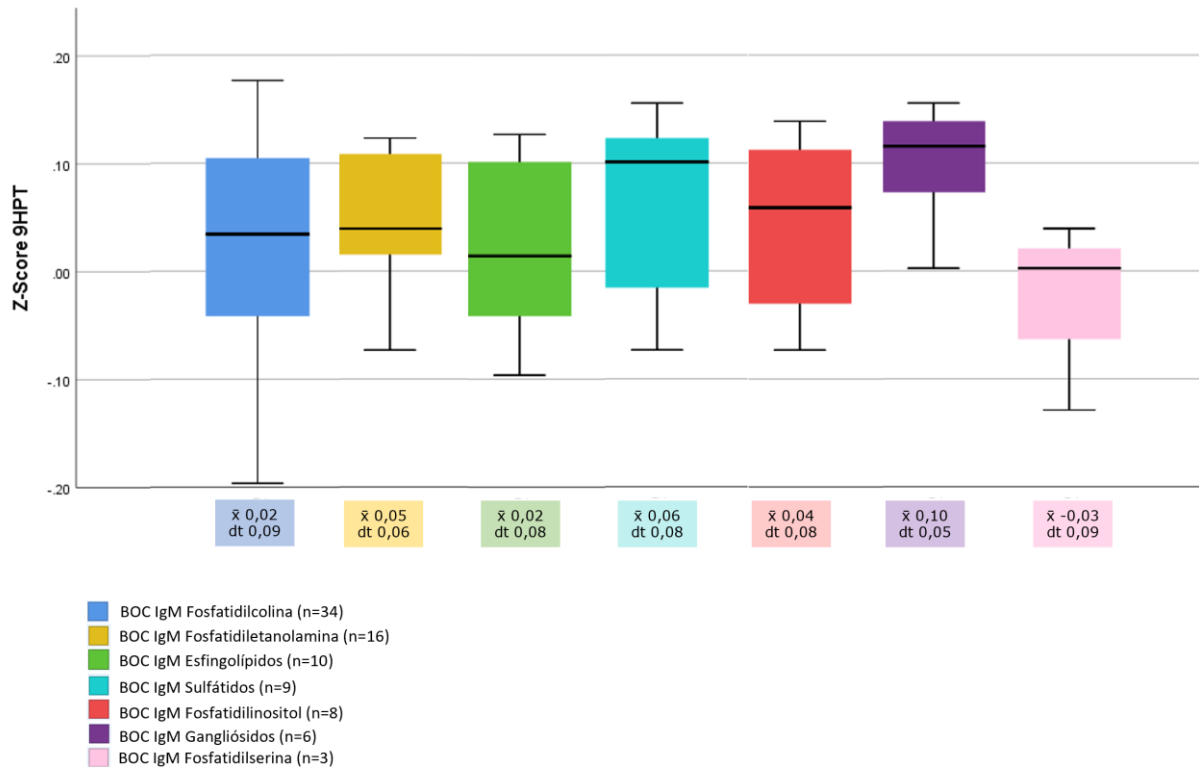


Figura 24. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de los Z-scores de la prueba 8 metros marcha en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.

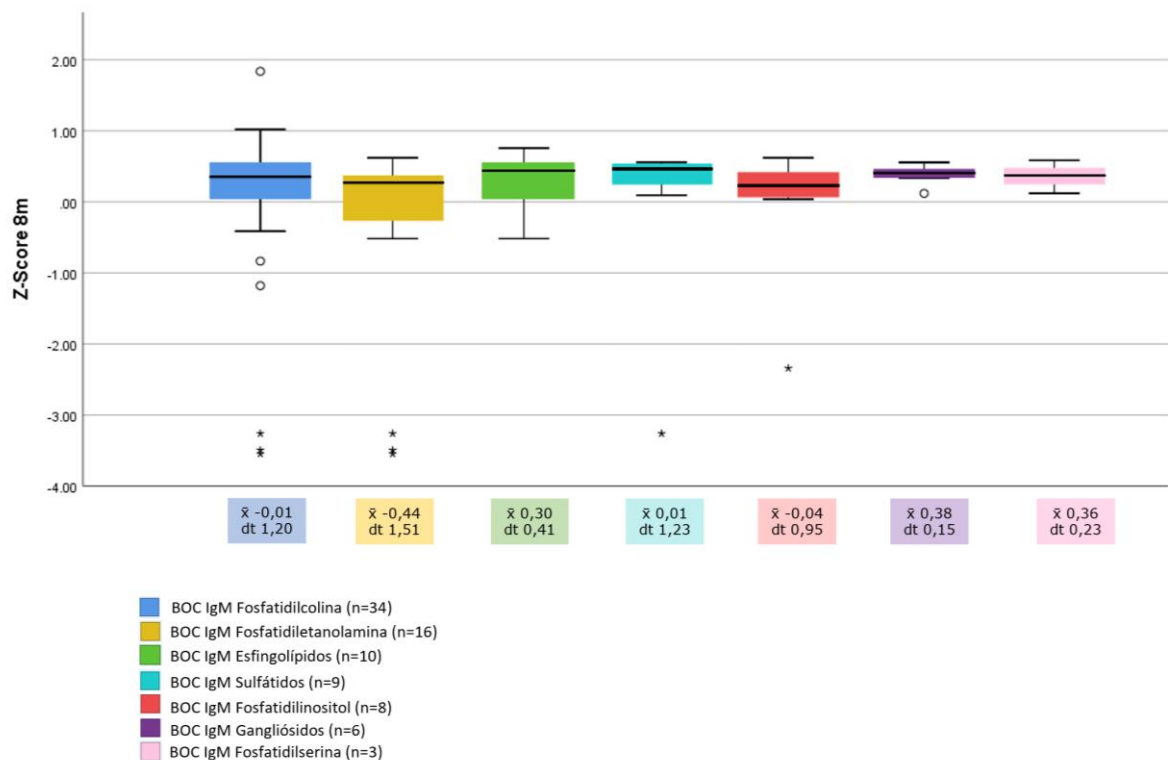
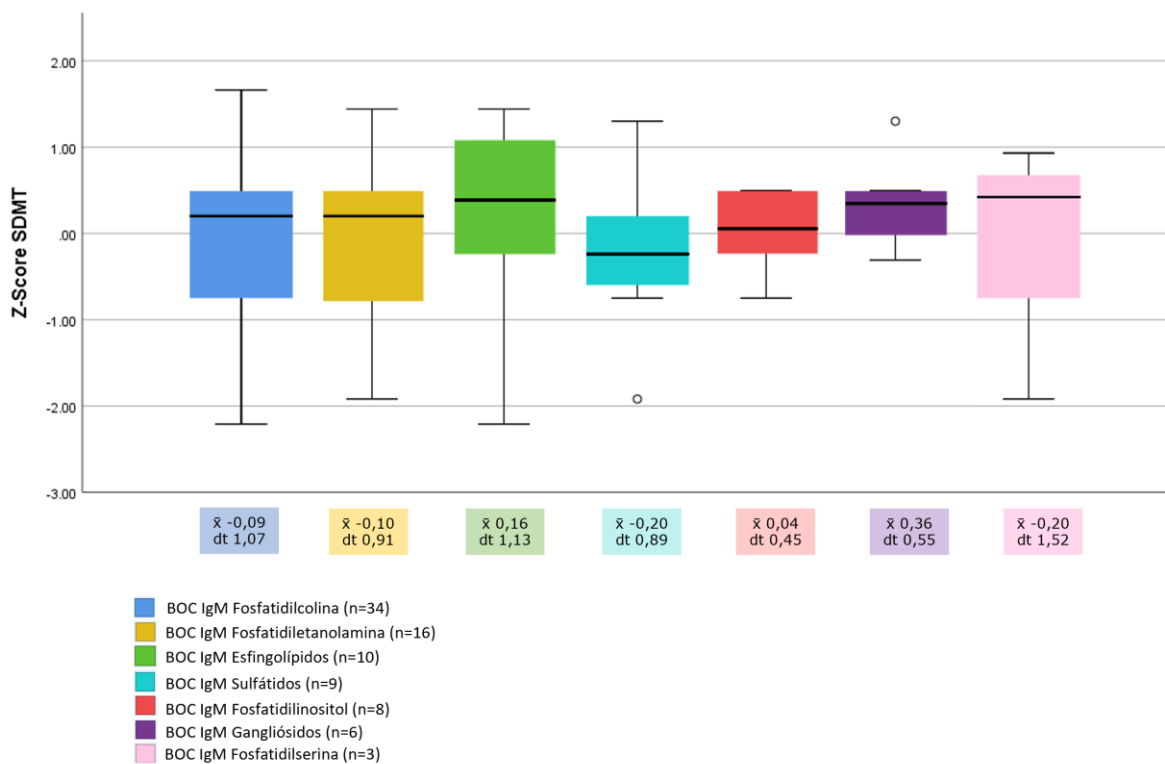


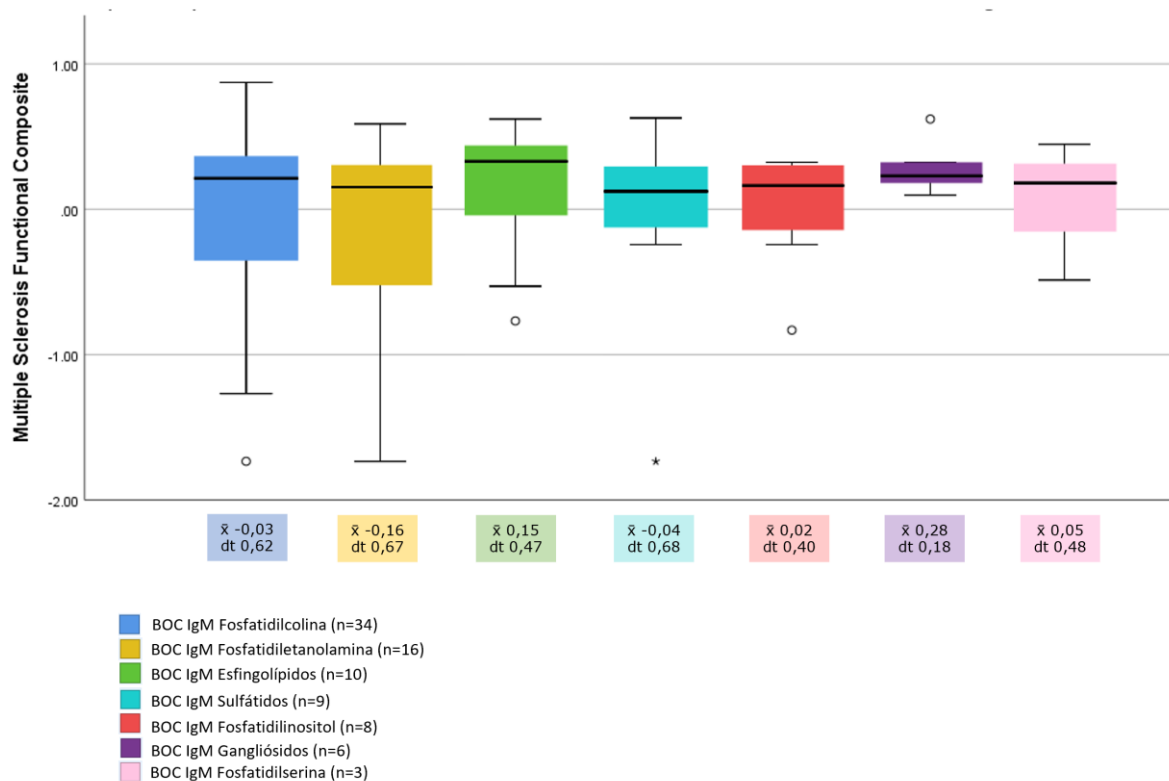
Figura 25. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de los Z-scores de la prueba SDMT en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.



En relación a la puntuación obtenida en la MSFC a partir de los Z-scores previos, al comparar la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas (-0,01 en el grupo con positividad de BOC, y 0,20 en el grupo sin BOC, $p = 0,44$, prueba de U-Mann Whitney).

En la figura 26, se muestran los resultados de la MSFC de aquellos pacientes que presentaron BOC IgM positivas frente a los diferentes lípidos, sin llegar a alcanzarse la significación.

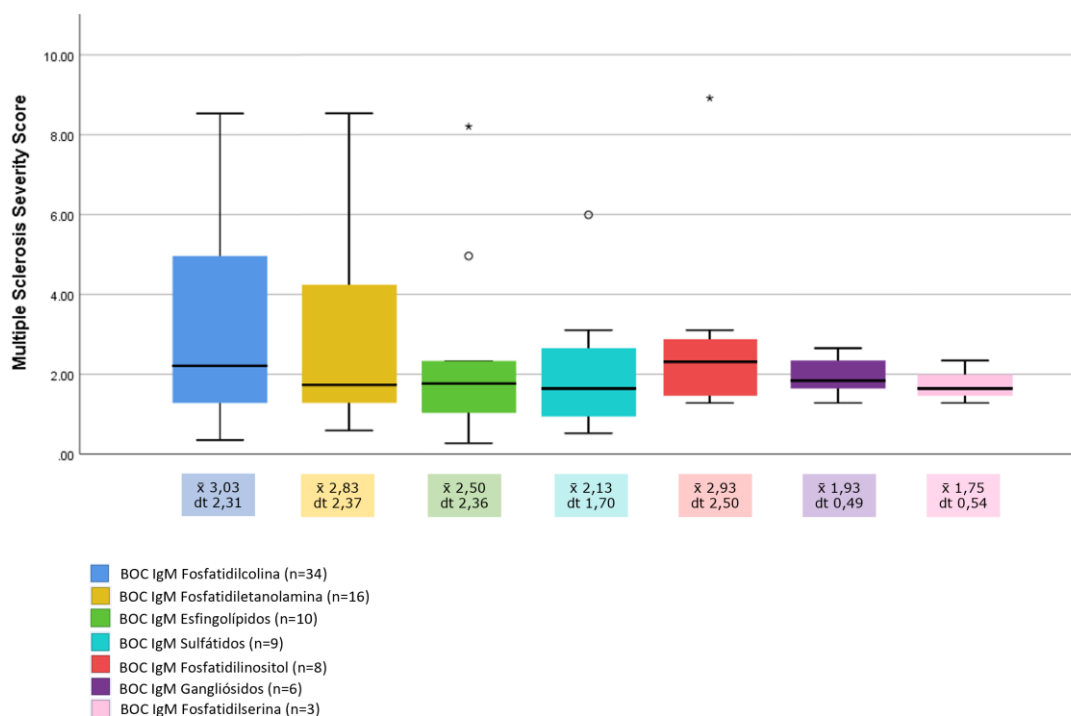
Figura 26. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la MSFC en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.



5.6 Resultados de la MSSS:

Cuando se analizó la puntuación en la escala MSSS en ambos grupos, se obtuvo una puntuación media de 2,82 (dt 2,34) en el grupo con BOC IgM frente a lípidos, mientras que en el otro grupo, la puntuación media fue de 1,66 (dt 1,07), sin ser significativo (prueba de U-Mann Whitney). En la figura 27 se representan las puntuaciones en la MSSS de los pacientes con BOC de IgM frente a los diferentes lípidos. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos frente a los grupos sin dichos biomarcadores.

Figura 27. Diagrama de cajas y bigotes con los resultados de la MSSS en función de la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos.



5.7 Resultados de las pruebas de imagen

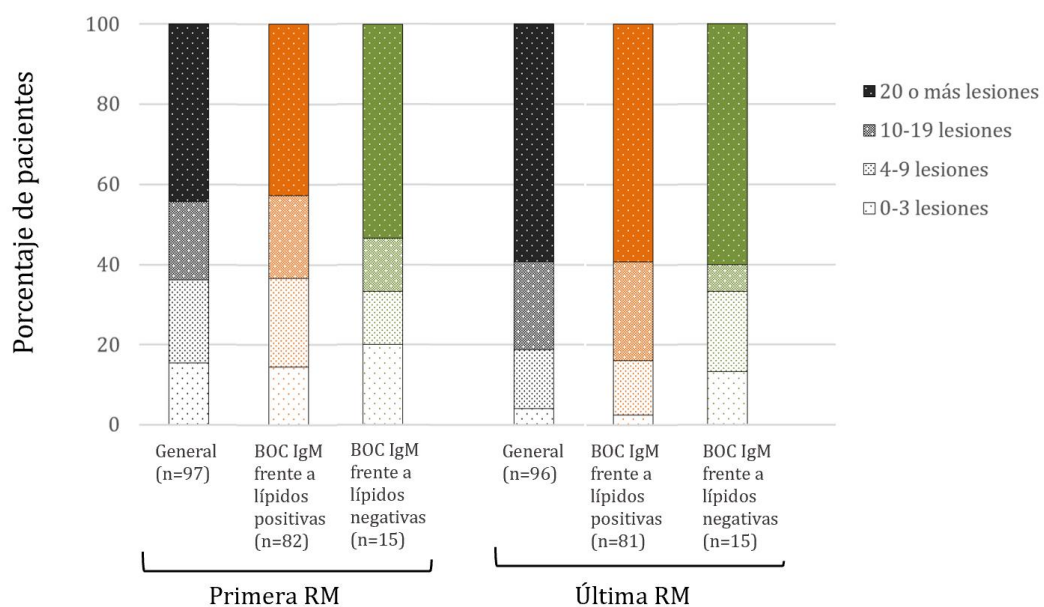
· Evolución de la carga lesional:

Del total de los pacientes, se cuantificó una media de 22,5 lesiones en T2 en la primera RM disponible en el sistema (dt 19,8), incrementándose a 32,6 lesiones (dt 32,6) en la última RM. La mediana de tiempo transcurrido entre ambas pruebas de imagen fue de 88 meses.

Al analizar la carga lesional según la positividad o no de BOC de IgM frente a lípidos, no se objetivaron diferencias significativas (prueba U-Mann Whitney); siendo la media en el grupo de BOC IgM frente a lípidos de 22,5 lesiones en la primera RM y de 33,0 en la última RM, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos fue de 22,6 y 30,6 respectivamente. En la figura 28 se representa la carga lesional tanto en la

primera como en la última RM mediante categorías con rangos de número de lesiones. Están representados por tonalidades de colores (a más oscuro, mayor carga lesional), tanto de la totalidad de la muestra (en gris) como en función de la positividad o no de BOC de IgM frente a lípidos (en naranja y verde respectivamente), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos.

Figura 28. Diagrama de barras con el porcentaje de pacientes afectados con las diferentes categorías de carga lesional, en la primera y última RM.



En la tabla 6 se han representado los resultados relativos a los hallazgos en las pruebas de imagen en función de la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos. En relación a la carga lesional, se objetivaron diferencias significativas ($p = 0,01$) en el número de lesiones de la última RM el grupo con BOC IgM frente a esfingolípidos, sin existir en dicho grupo pacientes con menos de 10 lesiones, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a esfingolípidos, la distribución de la carga lesional fue más homogénea en las diferentes categorías, predominando una afectación con 20 o más lesiones (del 60,6%).

Tabla 6. Resultados de las pruebas de imagen (RM) según la presencia de las diferentes BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.

Variable	Categoría	BOC IgM PC		P value*	BOC IgM PE		P value*	BOC IgM esfingolipidos		P value*
		positivas	negativas		positivas	negativas		positivas	negativas	
Número de lesiones primera RM	0-3	8 (15,1%)	6 (14,0%)	0,72	2 (8,3%)	12 (16,7%)	0,32	3 (12,5%)	11 (15,3%)	0,84
	4-9	13 (24,5%)	7 (16,3%)		8 (33,3%)	12 (16,7%)		4 (16,7%)	16 (22,2%)	
	≥10	9 (17,0%)	10 (23,3%)		4 (16,7%)	15 (20,8%)		6 (25,0%)	13 (18,1%)	
	≥20	23 (43,4%)	20 (46,4%)		10 (41,7%)	33 (45,8%)		11 (45,8%)	32 (44,4%)	
Número de lesiones última RM	0-3	2 (3,8%)	2 (4,8%)	0,83	0 (0,0%)	4 (5,6%)	0,66	0 (0,0%)	4 (5,6%)	0,01
	4-9	8 (15,1%)	5 (11,9%)		4 (17,4%)	9 (12,5%)		0 (0,0%)	13 (18,3%)	
	≥10	10 (18,9%)	11 (26,2%)		5 (21,7%)	16 (22,2%)		10 (41,7%)	11 (15,5%)	
	≥20	33 (62,3%)	24 (57,1%)		14 (60,9%)	43 (59,7%)		14 (58,3%)	43 (60,6%)	
Criterios de Barkhof primera RM	0	1 (1,8%)	2 (4,4%)	0,48	1 (4,0%)	2 (2,7%)	0,92	0 (0,0%)	3 (4,0%)	0,18
	1	5 (9,1%)	4 (8,9%)		3 (12,0%)	6 (8,0%)		2 (8,0%)	7 (9,3%)	
	2	13 (23,6%)	6 (13,3%)		5 (20,0%)	14 (18,7%)		8 (32,0%)	11 (14,7%)	
	3	18 (32,7%)	21 (46,7%)		8 (32,0%)	31 (41,3%)		6 (24,0%)	33 (44,0%)	
Criterios de Barkhof última RM	4	18 (32,7%)	12 (26,7%)	0,04	8 (32,0%)	22 (29,3%)	0,90	9 (36,0%)	21 (28,0%)	0,43
	0	1 (1,9%)	2 (4,7%)		1 (4,2%)	2 (2,7%)		0 (0,0%)	3 (4,1%)	
	1	3 (5,6%)	4 (9,3%)		2 (8,3%)	5 (6,8%)		0 (0,0%)	7 (9,6%)	
	2	7 (13,0%)	1 (2,3%)		1 (4,2%)	7 (9,6%)		2 (8,3%)	6 (8,2%)	
Afectación medular primera RM	3	14 (25,9%)	21 (48,8%)	0,82	8 (33,3%)	27 (37,0%)	0,06	9 (37,5%)	26 (35,6%)	0,03
	4	29 (53,7%)	15 (34,9%)		12 (50,0%)	32 (43,8%)		13 (54,2%)	31 (42,5%)	
	No	36 (38,2%)	15 (32,6%)		14 (53,8%)	22 (29,3%)		6 (24,0%)	30 (39,5%)	
	Sí local	49 (47,3%)	23 (50,0%)		10 (38,5%)	39 (52,0%)		11 (44,0%)	38 (50,0%)	
Afectación medular última RM	Sí difusa	16 (14,5%)	8 (17,4%)	0,81	2 (7,7%)	14 (18,7%)	0,01	8 (32,0%)	8 (10,5%)	0,14
	No	12 (22,2%)	10 (23,3%)		12 (50,0%)	10 (13,7%)		3 (12,5%)	19 (26,0%)	
	Sí local	32 (59,3%)	23 (53,5%)		9 (37,5%)	46 (63,0%)		13 (54,2%)	42 (57,5%)	
	Sí difusa	10 (18,5%)	10 (23,3%)		3 (12,5%)	17 (23,3%)		8 (33,3%)	12 (16,4%)	

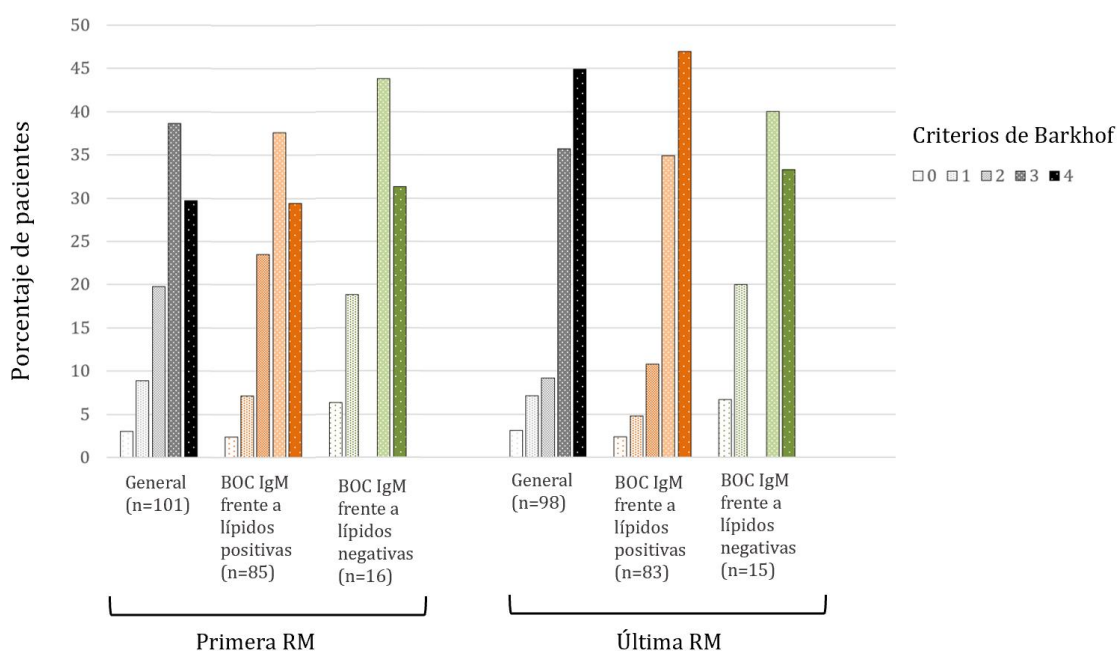
Variable	Categoría	BOC IgM sulfátidos positivos	BOC IgM sulfátidos negativos	P value*	BOC IgM PI positivas	BOC IgM PI negativas	P value*	BOC IgM Gangliósidos positivos	BOC IgM Gangliósidos negativos	P value*	BOC IgM PS positivas	BOC IgM PS negativas	P value*
Número de lesiones primera RM	0-3	4 (21,1%)	10 (13,0%)	0,55	2 (10,5%)	12 (15,6%)	0,17	1 (5,0%)	13 (17,1%)	0,21	0 (0,0%)	14 (15,2%)	0,87
	4-9	5 (26,3%)	15 (19,5%)		6 (31,6%)	14 (18,2%)		6 (30,0%)	14 (18,4%)		1 (25,0%)	19 (20,7%)	
	≥10	2 (10,5%)	17 (22,1%)		6 (31,6%)	13 (16,9%)		6 (30,0%)	13 (17,1%)		1 (25,0%)	18 (19,6%)	
	≥20	8 (42,1%)	35 (45,5%)		5 (26,3%)	38 (49,4%)		7 (35,0%)	36 (47,4%)		2 (50,0%)	41 (44,6%)	
Número de lesiones última RM	0-3	2 (10,5%)	2 (2,6%)	0,48	0 (0,0%)	4 (5,3%)	0,14	1 (5,3%)	3 (3,9%)	0,52	0 (0,0%)	4 (4,4%)	0,65
	4-9	2 (10,5%)	11 (14,5%)		4 (21,1%)	9 (11,8%)		1 (5,3%)	12 (15,8%)		1 (25,0%)	12 (13,2%)	
	≥10	4 (21,1%)	17 (22,4%)		7 (36,8%)	14 (18,4%)		6 (31,6%)	15 (19,7%)		0 (0,0%)	21 (23,1%)	
	≥20	11 (57,9%)	46 (60,5%)		8 (42,1%)	49 (64,5%)		11 (57,9%)	46 (60,5%)		3 (75,0%)	54 (59,3%)	
Criterios de Barkhof primera RM	0	1 (5,0%)	2 (2,5%)	0,80	0 (0,0%)	3 (3,8%)	0,15	1 (5,0%)	2 (2,5%)	0,85	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0,85
	1	3 (15,0%)	6 (7,5%)		2 (10,0%)	7 (8,8%)		1 (5,0%)	8 (10,0%)		0 (0,0%)	9 (9,4%)	
	2	4 (20,0%)	15 (18,8%)		7 (35,0%)	12 (15,0%)		5 (25,0%)	14 (17,5%)		1 (25,0%)	18 (18,8%)	
	3	7 (35,0%)	32 (40,0%)		4 (20,0%)	35 (43,8%)		7 (35,0%)	32 (40,0%)		1 (25,0%)	38 (39,6%)	
Criterios de Barkhof última RM	0	1 (5,0%)	2 (2,6%)	0,79	0 (0,0%)	3 (3,9%)	0,62	1 (5,3%)	2 (2,6%)	0,49	0 (0,0%)	3 (3,2%)	0,73
	1	1 (5,0%)	6 (7,8%)		2 (10,0%)	5 (6,5%)		0 (0,0%)	7 (9,0%)		0 (0,0%)	7 (7,5%)	
	2	2 (10,0%)	6 (7,8%)		3 (15,0%)	5 (6,5%)		2 (10,5%)	6 (7,7%)		1 (25,0%)	7 (7,5%)	
	3	9 (45,0%)	26 (33,8%)		7 (35,0%)	28 (36,4%)		9 (47,4%)	26 (33,3%)		1 (25,0%)	34 (36,6%)	
Afectación medular primera RM	4	7 (35,0%)	37 (48,1%)		8 (40,0%)	36 (46,8%)		7 (36,8%)	37 (47,4%)		2 (50,0%)	42 (45,2%)	
	No	9 (42,9%)	27 (33,8%)	0,74	4 (20,0%)	32 (39,5%)	0,09	7 (35,0%)	29 (35,8%)	0,84	1 (25,0%)	35 (36,1%)	0,50
	SI local	9 (42,9%)	40 (50,0%)		10 (50,0%)	39 (48,1%)		9 (45,0%)	40 (49,4%)		3 (75,0%)	46 (47,4%)	
	SI difusa	3 (14,3%)	13 (16,3%)		6 (30,0%)	10 (12,3%)		4 (20,0%)	12 (14,8%)		0 (0,0%)	16 (16,5%)	
Afectación medular última RM	No	7 (35,0%)	15 (19,5%)	0,32	3 (15,0%)	19 (24,7%)	0,63	4 (21,1%)	18 (23,1%)	0,79	0 (0,0%)	23,7%	0,20
	SI local	10 (50,0%)	45 (58,4%)		12 (60,0%)	43 (55,8%)		12 (63,2%)	43 (55,1%)		100%	54,8%	
	SI difusa	3 (15,0%)	17 (22,1%)		5 (25,0%)	15 (19,5%)		3 (15,8%)	17 (21,8%)		0,0%	21,5%	

PC = Fosfatidilcolina, PE = Fosfatidiletanolamina, PI = Fosfatidilinositol, PS = Fosfatidilserina, RM = Resonancia Magnética, *Prueba de Chi-Cuadrado

· Criterios de Barkhof:

En la figura 29 se ha representado el número de criterios de Barkhof que se cumplían en la primera y última RM, tanto de la muestra general (en gris) como según la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos (en naranja y verde respectivamente). Evolutivamente se observó un incremento en el número de criterios de Barkhof, sobre todo más acusado en el grupo con BOC IgM frente a lípidos, presentando en la última RM más proporción de pacientes que cumplían los cuatro criterios de Barkhof, sin llegar a alcanzarse la significación estadística (prueba U-Mann Whitney).

Figura 29. Diagrama de barras con el porcentaje de pacientes afectados según el número de criterios de Barkhof presentados en la primera y última RM.

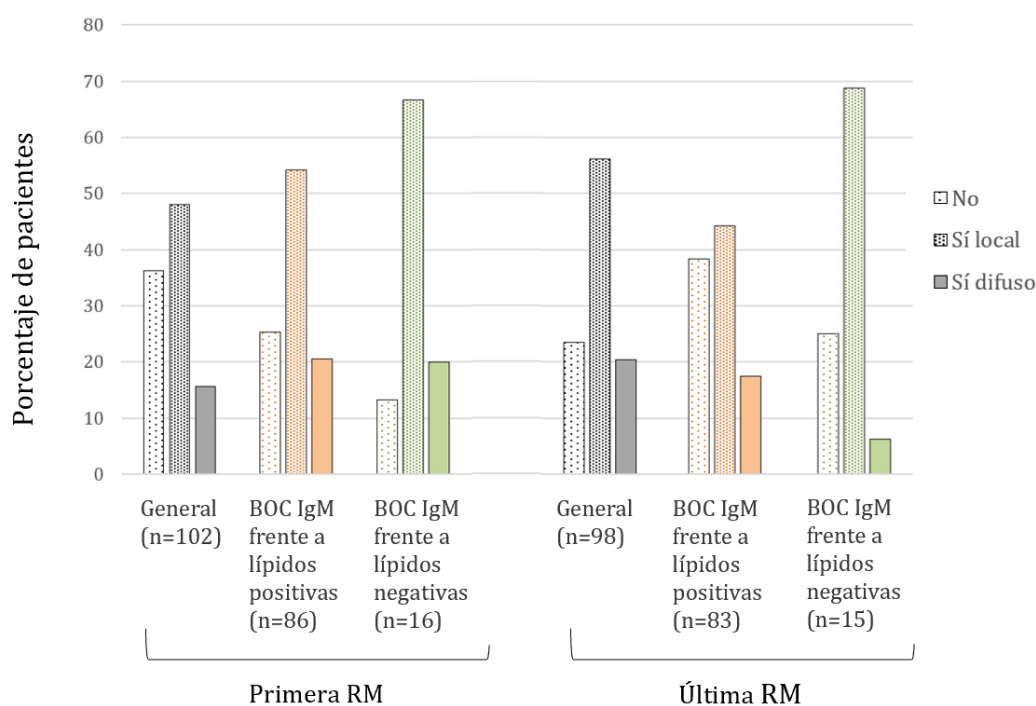


Se objetivaron de forma estadísticamente significativa ($p = 0,04$, prueba U-Mann Whitney) diferencias en los criterios de Barkhof en la última RM en el grupo con BOC IgM frente a PC (tabla 6), predominando en dicho grupo una mayor afectación, es decir, más proporción de pacientes con BOC IgM frente a PC cumplían los 4 criterios de Barkhof, mientras que en el grupo sin BOC IgM PC predominó la presencia de 3 criterios.

· Afectación medular:

Respecto al tipo de afectación medular, predominó la afectación localizada (en el 63,7% de los pacientes en la primera RM y en el 76,5% en la segunda RM), siendo una proporción del 24,6 y del 26,6% respectivamente de tipo difuso. La afectación medular tanto de la muestra general como en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos se representa en la figura 30. En ambos grupos predominó una afectación localizada, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (prueba U-Mann Whitney).

Figura 30. Diagrama de barras con el tipo de afectación medular en la primera y última RM.



En el grupo con BOC de IgM frente a esfingolípidos, se objetivó mayor proporción de pacientes con afectación medular difusa en la primera RM (tabla 6), con una $p = 0,03$ (prueba U-Mann Whitney), respecto al grupo sin BOC IgM frente a dicho lípido. Así mismo, en la última RM se objetivaron diferencias estadísticamente

significativas ($p = 0,01$, prueba U-Mann Whitney) respecto a la afectación medular en el grupo de BOC IgM PE, predominando la afectación medular tanto localizada como difusa en el grupo sin BOC IgM frente a PE.

· Atrofia cerebral:

El grado de atrofia medido en la totalidad de los pacientes ($n=90$) mediante el BPF fue de una media de 73,53% (dt 5,15). En la tabla 7 se recogen las variables analizadas en el estudio de atrofia en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos. Se objetivó una tendencia a la significación respecto al volumen medio en el núcleo pálido siendo menor en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos.

Tabla 7. Resultados del análisis de atrofia cerebral en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.

Variable	BOC de tipo IgM frente a lípidos positivas (n=76)	BOC de tipo IgM frente a lípidos negativas (n=14)	P value*
Brain Parenchymal Fraction (%)	72,43 (73,38; 5,21)	73,22 (73,75; 4,95)	0,60
Volumen sustancia gris (ml)	594,84 (584,30; 64,75)	580,69 (573,00; 63,61)	0,45
Volumen sustancia blanca (ml)	413,76 (409,58; 66,02)	401,28 (401,86; 53,08)	0,51
Volumen troncoencéfalo (ml)	18,90 (19,12; 2,75)	19,27 (19,36; 2,52)	0,64
Volumen cerebral total (ml)	1027,50 (1012,00; 126,82)	1001,25 (1007,62; 112,48)	0,47
Volumen total intracraneal (ml)	1455,41 (1432,62; 157,94)	1403,42 (1379,78; 133,95)	0,13 [^]
Volumen córtex (ml)	440,98 (431,87; 50,40)	431,25 (423,94; 49,76)	0,51
Volumen sustancia gris subcortical (ml)	49,64 (49,66; 6,63)	48,02 (47,23; 5,34)	0,40
Volumen cerebelo (ml)	129,49 (127,14; 16,82)	127,10 (127,31; 15,98)	0,62
Volumen tálamo (ml)	11,81 (11,60; 2,01)	12,18 (12,40; 1,91)	0,53
Volumen pálido (ml)	3,03 (3,07; 0,50)	2,82 (2,73; 0,33)	0,055
Volumen caudado (ml)	6,42 (6,41; 1,02)	5,95 (5,78; 1,07)	0,12
Volumen putamen (ml)	8,11 (8,03; 1,48)	7,40 (7,32; 1,07)	0,09
Volumen hipocampo (ml)	7,39 (7,25; 1,04)	7,23 (7,10; 0,67)	0,68 [^]
Volumen lesional (ml)	11,11 (5,06; 13,99)	10,24 (3,53; 12,37)	0,85 [^]
Volumen lesional C3-C4 (ml)	2,36 (2,27; 0,52)	2,50 (2,50; 0,41)	0,46

Media (mediana; desviación típica). *Prueba T de Student para muestras independientes. [^]Prueba de U-Mann Whitney

Al realizar el análisis en función de la presencia o no de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivaron únicamente diferencias estadísticamente significativas al comparar en función de la presencia o no de BOC IgM frente a PC

(tabla 8). Se objetivaron de forma significativa, mayores volúmenes tanto intracraneal total y en el núcleo caudado en el grupo con BOC IgM frente PC ($p = 0,04$), con una tendencia a la significación también a presentar un mayor volumen de la sustancia gris y del volumen del córtex cerebral.

Tabla 8. Resultados del análisis de atrofia cerebral en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a PC.

<i>Variable</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a PC positivas (n=50)</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a PC negativas (n=39)</i>	<i>P value*</i>
Brain Parenchymal Fraction (%)	72,26 (72,72; 4,95)	72,84 (73,69; 5,48)	0,60
Volumen sustancia gris (ml)	602,00 (590,42; 62,36)	577,03 (566,66; 61,78)	0,06
Volumen sustancia blanca (ml)	418,87 (409,84; 67,70)	400,61 (401,82; 57,65)	0,18
Volumen troncoencéfalo (ml)	19,01 (19,10; 2,77)	18,81 (19,29; 2,64)	0,73
Volumen cerebral total (ml)	1039,89 (1026,61; 124,80)	996,46 (999,20; 117,16)	0,10
Volumen total intracraneal (ml)	1476,14 (1436,60; 157,41)	1404,77 (1386,09; 141,63)	0,04 [^]
Volumen córtex (ml)	446,89 (432,08; 46,78)	426,71 (420,55; 49,10)	0,051
Volumen sustancia gris subcortical (ml)	50,17 (49,81; 6,76)	48,04 (47,99; 5,56)	0,11
Volumen cerebelo (ml)	130,27 (127,65; 18,38)	127,60 (126,40; 14,42)	0,46
Volumen tálamo (ml)	11,90 (11,60; 1,97)	11,70 (11,98; 1,90)	0,62
Volumen pálido (ml)	3,06 (3,01; 0,50)	2,91 (2,78; 0,46)	0,15
Volumen caudado (ml)	6,52 (6,49; 1,07)	6,08 (6,19; 0,94)	0,04
Volumen putamen (ml)	8,14 (8,00; 1,51)	7,75 (7,83; 1,29)	0,19
Volumen hipocampo (ml)	7,51 (7,25; 1,15)	7,14 (7,19; 0,68)	0,17 [^]
Volumen lesional (ml)	11,16 (4,39; 14,02)	11,01 (5,18; 13,50)	0,74 [^]
Volumen lesional C3-C4 (ml)	2,40 (2,33; 0,61)	2,36 (2,32; 0,39)	0,81

Media (mediana; desviación típica). *Prueba T de Student para muestras independientes. [^]Prueba de U-Mann Whitney

5.8 Citoquinas

Respecto a las diferencias cuantificadas del índice de IgM/albúmina y las citoquinas, en la tabla 9 se muestran los resultados en función de la presencia o no de BOC de IgM frente a lípidos. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$) respecto al índice IgM/albúmina, siendo superior en el grupo con BOC IgM frente a lípidos.

Tabla 9. Índice IgM/albúmina y niveles de citoquinas (pg/ml) en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos.

<i>Variable</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos positivas (n=89)</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos negativas (n=21)</i>	<i>P value*</i>
Índice IgM/albúmina	2,96 (1,52; 5,24)	1,06 (0,68; 1,09)	0,01

<i>Variable</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos positivas (n=79)</i>	<i>BOC de tipo IgM frente a lípidos negativas (n=13)</i>	<i>P value*</i>
IFN gamma	0,15 (0,08; 0,18)	0,09 (0,08; 0,07)	0,27
IL-12	0,04 (0,03; 0,05)	0,03 (0,02; 0,01)	0,23
TNF alfa	0,42 (0,33; 0,41)	0,42 (0,33; 0,36)	0,53
IL-6	3,07 (2,50; 1,96)	4,89 (2,48; 5,67)	0,32
IL-17	0,37 (0,02; 2,23)	0,04 (0,03; 0,05)	0,32
IL-10	1,08 (0,60; 1,46)	0,84 (0,88; 5,34)	0,85

Media (mediana; desviación típica). IFN = Interferón, IL = Interleuquina. *Prueba de U-Mann Whitney

Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el índice IgM/albúmina en el grupo con BOC IgM frente a PI, siendo de 4,63 (dt 9,18) en el grupo con positividad de BOC IgM frente a PI, y de 1,92 (dt 2,18) en el grupo sin BOC IgM frente a PI, con una $p = 0,03$, prueba de U-Mann Whitney.

Al comparar el resto de marcadores con la presencia o no de BOC de IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en:

- Los niveles de IL-6 en el grupo con BOC IgM frente a PS, siendo de 1,60 pg/ml (dt 0,64) en el grupo con positividad de dichas BOC, y de 3,40 pg/ml (dt 2,87) en el grupo sin BOC IgM frente a PS ($p = 0,02$).
- Los niveles de IL-10 en el grupo con BOC IgM frente a PE, siendo de 0,80 pg/ml (dt 0,72) en el grupo con positividad de dichas BOC, y de 1,17 pg/ml (dt 1,55) en el grupo sin BOC IgM frente a PE ($p = 0,01$).

5.9 Neurofilamentos

La media cuantificada de los NF en el total de la muestra fue de 19,93pg/ml (dt 23,79). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos, siendo las medianas de 18,99 mg/ml (dt 18,45) en el grupo con BOC positivas, frente a 24,75 (dt 42,46) en el grupo sin BOC. Tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a nivel cuantitativo entre los niveles medidos de NF y la presencia o no de BOC IgM frente a los diferentes lípidos (tabla 10). Sin embargo, se realizó un análisis posterior reagrupando a los pacientes de los que se disponía de la medición de NF en el LCR en dos grupos: uno de ellos con NF elevados (tomando como referencia el valor >30pg/ml consultado en la bibliografía), y otro con NF en rango. Al reanalizar los datos, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de BOC IgM frente a PC: en el grupo con BOC IgM frente a PC hasta un 28,2% de los pacientes presentaron NF en rango patológico, mientras que en el grupo sin BOC frente a PC únicamente un 7,7% (p= 0,02, prueba de U-Mann Whitney). No se objetivaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con NF elevados en función de si presentaban BOC de IgM frente a un único lípido o frente a varios.

Tabla 10. Cuantificación de neurofilamentos (pg/ml) en función de la presencia o no de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos.

Lípidos frente a los que se dirigen las BOC IgM		Neurofilamentos (pg/ml)*	P value*
Fosfatidilcolina	Positivo (n=39)	20,92 (14,65; 18,89)	0,43
	Negativo (n=39)	19,31 (10,15; 28,24)	
Fosfatidiletanolamina	Positivo (n=19)	13,99 (11,49; 10,33)	0,27
	Negativo(n=59)	22,10 (12,87; 26,60)	
Esfingolípidos	Positivo (n=24)	18,91 (12,53; 19,21)	0,89
	Negativo (n=54)	20,66 (12,36; 25,83)	
Sulfátidos	Positivo (n=18)	16,30 (12,23; 16,63)	0,42
	Negativo (n=60)	21,27 (12,53; 25,69)	
Fosfatidilinositol	Positivo (n=16)	18,29 (13,23; 19,44)	0,89
	Negativo (n=62)	20,59 (11,75; 25,02)	
Gangliósidos	Positivo (n=13)	12,63 (9,98; 7,92)	0,33
	Negativo (n=65)	21,62 (13,60; 25,71)	
Fosfatidilserina	Positivo (n=2)	18,85 (18,85; 20,00)	0,89
	Negativo (n=76)	20,15 (12,53; 24,09)	

Media (mediana; desviación típica). *Prueba de U-Mann Whitney

6. DISCUSIÓN

Debido a la extensión de los resultados expuestos, se ha decidido dividir este capítulo en diferentes apartados, para así exponer con mayor sencillez su análisis. Primero se realiza la discusión sobre las características demográficas y evolutivas, así como de los resultados de las diferentes pruebas funcionales; y en segundo lugar, de los resultados de las pruebas complementarias (hallazgos en la RM y en el LCR), tanto a nivel de la muestra global del estudio, como en función de los diferentes grupos analizados (positividad o no de BOC de tipo IgM frente a lípidos, y positividad de BOC de tipo IgM frente a los diferentes lípidos).

6.1 Estudio de las características demográficas de la muestra

De los pacientes incluidos en el estudio, todos ellos con el diagnóstico de EM y por tanto con BOC IgG positivas, y además, según criterios de inclusión, con BOC IgM positivas, presentaron, el 80% de ellos, BOC IgM frente a lípidos, siendo el antígeno predominante la PC, al igual que en el estudio realizado por L; Villar, et al (175). Los datos demográficos obtenidos a partir de nuestra muestra, representan también aquellos reflejados en otros estudios (13,201), predominando una afectación fundamentalmente en el sexo femenino y con una forma clínica de EMRR, tanto en el grupo con BOC IgM frente a lípidos como en el grupo sin ellas. La edad media del primer brote fue de 28 años, similar a la documentada en otros artículos (1), con un EDSS al inicio de 2 puntos.

En ambos grupos, la mayoría de pacientes (más de un 65%) inició tratamiento con FME de primera línea, siendo en el grupo con BOC IgM frente a lípidos el fármaco más utilizado el AG, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos se utilizaron por igual tanto el AG como el IFN β 1a SC. Sin embargo, al realizar el análisis según la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivó que en el grupo con BOC IgM frente a esfingolípidos y PS, predominó el uso del IFN β 1a SC. En el grupo con BOC IgM frente a lípidos, transcurrió una media de 45 meses entre el primer brote y el inicio del primer FME, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos, éste tiempo fue de casi 10 meses superior. El segundo fármaco de primera línea más utilizado en ambos grupos fue el AG. El uso predominante del AG podría estar

justificado por su perfil de seguridad, con menos incidencia de efectos adversos que otros fármacos utilizados en la EM, y pudiéndose utilizar en pacientes con comorbilidades asociadas o durante el embarazo (valorando riesgo/beneficio), así como en pacientes con prescripción de muchos fármacos por su baja interacción con otros principios activos. Por otra parte, se ha objetivado que el uso de fármacos inmunomoduladores como el AG, administrados de forma precoz en pacientes con BOC IgM, mejora el curso agresivo característico de estos pacientes, estabilizando la progresión en la escala EDSS (202). Además, Casanova et al (203), realizaron un estudio multicéntrico, en el que compararon el tiempo transcurrido hasta tener un brote desde el inicio del FME, entre pacientes tratados con AG o con IFN β . Los pacientes con BOC IgM tratados con AG presentaron de forma significativa tiempos mayores libres de brotes.

Más proporción de pacientes con BOC IgM frente a lípidos precisó un cambio de tratamiento con un FME de segunda línea (69,5% vs. 57,1%), siendo el fármaco más utilizado el natalizumab, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos predominó la prescripción del fingolimod. El tiempo transcurrido entre el inicio de un FME de primera y segunda línea fue de 8 meses más tardío en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos (siendo la mediana de tiempo en este grupo de 58 meses), con una puntuación en la escala EDSS en dicho momento de una mediana alrededor de 3,5 puntos. Se comparó también si los FME de segunda línea más utilizados (natalizumab y fingolimod) presentaban efectos en la progresión de la enfermedad, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas respecto al EDSS en el momento del cambio a segunda línea (3,3 con natalizumab vs 2,9 con fingolimod) o en el momento actual (3,4 con natalizumab vs 3,2 con fingolimod).

6.2 Estudio evolutivo de la discapacidad de la EM

La evolución de la EM según la escala EDSS objetivó una puntuación inicial en ambos grupos de 2,5 puntos, progresando paulatinamente durante los tres primeros años, y alcanzando una puntuación de 3,1 en el momento del registro actual del EDSS,

con un pico máximo de 3,5 en el grupo con BOC IgM frente a PI, aunque sin diferencias significativas.

Al analizarse la evolución utilizando las curvas de supervivencia, se objetivó que los pacientes con BOC IgM frente a lípidos alcanzaron puntuaciones de 4 en la escala EDSS de forma más precoz que los pacientes sin BOC IgM frente a lípidos, con una diferencia de 14 meses. Sin embargo al realizarse el subanálisis en función de la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivó que aquellos pacientes con BOC IgM frente a sulfátidos, presentaron tiempos más prolongados en alcanzar dichas puntuaciones, pero sin significación estadística.

6.3 Estudio de los resultados de las pruebas funcionales

Respecto a los resultados de las pruebas funcionales, no se objetivaron diferencias significativas al comparar los grupos con y sin BOC IgM frente a lípidos tanto en la prueba de 9HPT, 8 metros marcha y SDMT, aunque cabe resaltar que los pacientes con BOC IgM presentaron discretamente mayores tiempos para completar las pruebas del 9HPT y 8 metros marcha, y obtuvieron menos número de aciertos en el SMDT. Dado que la puntuación en la MSFC deriva de los resultados previos, el grupo sin BOC IgM frente a lípidos obtuvo mejores puntuaciones, aunque sin alcanzar la significación estadística. Así mismo, el grupo sin BOC IgM frente a lípidos, alcanzó menores puntuaciones en la escala MSSS.

Al realizar el análisis según la positividad de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivó significación estadística en el grupo con BOC IgM frente a gangliósidos, presentando mejores tiempos al realizar la prueba del 9HPT al primer intento con la mano dominante y segundo intento tanto con la mano dominante como la no dominante. Derivado de estos datos, el grupo con BOC IgM frente a gangliósidos, también obtuvo de forma significativa, mejores puntuaciones en el Z-score del 9HPT. Sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la MSFC al analizar la presencia de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, así como en la puntuación alcanzada en la MSSS.

Por lo tanto, en nuestro estudio se ha objetivado en líneas generales, que los pacientes con BOC IgM frente a lípidos, alcanzaron de forma más precoz puntuaciones mayores en la escala EDSS, así como peores resultados en las pruebas funcionales (9HPT, 8 metros marcha, SDMT; y la puntuación derivada de la MSFC), y en el MSSS; aunque sin alcanzar la significación estadística (únicamente se objetivó una tendencia a la significación en el segundo intento de realizar la prueba de 8 metros marcha). En los estudios realizados por LM Villar (165,168) se reflejan resultados similares al actual. En el primero de ellos, se planteó como hipótesis si la presencia de BOC IgM frente a lípidos era un marcador pronóstico más específico que el total de BOC IgM. Se objetivó que la presencia de BOC IgM frente a lípidos se asociaba con un mayor número de brotes y recaídas, con la aparición precoz de un segundo brote y con una mayor discapacidad medida en la escala EDSS. En el segundo de los estudios, además de confirmar los resultados del primero con datos independientes, se realizó un seguimiento más prolongado de los pacientes, reflejando que las BOC IgM frente a lípidos también se asociaban con una evolución a largo plazo desfavorable. El estudio realizado por Thangarajh (178) corrobora los mismos hallazgos, relacionando la presencia de BOC IgM frente a lípidos con un menor tiempo de conversión a una forma de EMSP, así como con un alcance más precoz de una discapacidad de 4 puntos en la escala EDSS. Concluye destacando que debido a que la presencia de BOC IgM frente a lípidos predice un curso más adverso a largo plazo de la EM, esto permitiría definir un subgrupo de pacientes que se pudiesen beneficiar de un tratamiento agresivo durante los estadios más precoces de la enfermedad.

A día de hoy, se desconoce el mecanismo exacto por el cual las BOC IgM frente a lípidos se asocian a un peor pronóstico. Se ha evidenciado que aquellos pacientes con BOC IgM frente a lípidos presentaron niveles más elevados de linfocitos B CD5+, hallazgo ausente en el grupo sin BOC IgM frente a lípidos (176), siendo reflejo de una activación inmune mantenida, en comparación con la presencia única de BOC de tipo IgM, que traduciría una activación del sistema inmune transitoria (86). Además, se ha propuesto que dado que la IgM presenta una estructura pentamérica capaz de activar eficazmente el sistema del complemento, éste pudiera ser el mecanismo mediante el

cual los pacientes con BOC IgM presenten mayores efectos destructivos en la mielina y los axones, y por tanto eso se refleje en un mayor grado de discapacidad (178). Así mismo, se ha planteado que la presencia de BOC IgM frente a lípidos, pudiera expandir la reacción inflamatoria induciendo mayor activación del complemento, así como la activación de la fagocitosis por los macrófagos y la microglía (175).

Respecto a los resultados sobre el papel que puedan tener las BOC de IgM frente a los gangliósidos en la progresión de la EM, todavía es desconocido. Los hallazgos de este estudio son contrarios a los descritos en otros (204), en los que se relacionaron unas concentraciones más elevadas de gangliósidos con unas puntuaciones más elevadas de discapacidad, aunque sin significación estadística.

En relación a los resultados obtenidos en función de la presencia de BOC IgM frente a los otros lípidos, en nuestro estudio no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en otros estudios sí que se ha relacionado su presencia con ciertos hallazgos clínicos. Por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra la PC en el suero, se ha identificado como un biomarcador en los estadios iniciales de actividad inflamatoria, predominando su positividad en las formas clínicas de SCA y EMRR respecto las formas benignas de EM o los controles (205). Los esfingolípidos se han relacionado con el inicio y mantenimiento de la respuesta inmune en enfermedades neuroinflamatorias como la EM (206–208), sin embargo dado la diversidad de los diferentes tipos de esfingolípidos y la complejidad para reflejar los mecanismos de interacción a nivel fisiopatológico de dichos biomarcadores con otros receptores del organismos, dificulta el conocimiento exacto de su implicación funcional, muchas veces también porque dichos resultados se obtienen a través de estudios *in vitro*; por lo que realmente, el papel de los esfingolípidos en la práctica clínica todavía es desconocido (209).

En contra, otros biomarcadores no han llegado a demostrar resultados concluyentes, como es la PE, en el que se ha visto que sus niveles aumentaron o disminuyeron en función del tipo de PE, en los pacientes con EMRR en comparación

con los pacientes control (210), o los sulfátidos, cuyos anticuerpos están elevados en la EM, sin poder establecerse su papel en la patogénesis de la EM (211).

6.4 Estudio de los resultados de las pruebas de imagen

A nivel general, la carga lesional se incrementó con una media de unas 10 lesiones entre la primera y la última RM disponible en el sistema, predominando la presencia de tres criterios de Barkhof en la primera prueba de imagen, y de cuatro en la última, con una afectación medular localizada. El grado de atrofia medido mediante el BPF fue de un 73,53%, que se considera dentro de la normalidad si se compara con el valor del BPF de sujetos sanos (212).

No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la carga lesional, los criterios de Barkhof, la afectación medular o el grado de atrofia al comparar los grupos con y sin BOC IgM frente a lípidos. Sin embargo cabe destacar que los pacientes sin BOC IgM frente a lípidos presentaron mayor carga lesional inicialmente, aunque a nivel evolutivo, los pacientes con BOC IgM frente a lípidos incrementaron de forma más acusada dicha carga lesional entre ambas pruebas de imagen. Similar evolución se dio respecto a los criterios de Barkhof, incrementándose de forma más aguda entre ambas RM en el grupo con BOC IgM frente a lípidos, cumpliendo mayor proporción de pacientes los cuatro criterios. Respecto a la afectación medular, más proporción de pacientes sin BOC IgM frente a lípidos presentó afectación medular localizada, sin embargo en la última RM se incrementó sustancialmente la afectación medular difusa en el grupo con BOC IgM frente a lípidos. El BPF fue similar en ambos grupos, aunque se objetivó una tendencia a la significación respecto al volumen del núcleo pálido, siendo menor en el grupo de pacientes sin BOC IgM frente a lípidos.

Al comparar las diferentes variables en función de la positividad o no de BOC IgM frente a lípidos, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la carga lesional en el grupo con BOC IgM frente a esfingolípidos, presentando todos los pacientes de dicho grupo más de 10 lesiones en la última RM. En la última RM

también se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los criterios de Barkhof en el grupo con BOC IgM frente a PC, en cuyo grupo, mayor proporción de pacientes presentó los 4 criterios, mientras que en el grupo sin BOC IgM frente a PC presentaron en su mayoría 3 criterios.

En relación a la afectación medular, en la primera RM predominó una afectación significativamente mayor de tipo difusa en el grupo con BOC IgM frente a esfingolípidos, mientras que en la última RM se objetivó mayor afectación medular tanto de tipo localizado como difuso en el grupo sin BOC IgM frente a PE.

Respecto a la atrofia cerebral, al comparar en función de la presencia o no de BOC IgM frente a los diferentes lípidos, se objetivaron diferencias al comparar la presencia o ausencia de BOC IgM frente a PC. El grupo sin BOC IgM frente a PC presentó de forma significativa un menor volumen total intracraneal y un menor volumen del núcleo caudado; con una tendencia a la significación en presentar un menor volumen de sustancia gris y del córtex.

Por lo tanto, en nuestro estudio se han objetivado diferencias con significación estadística en el grupo con BOC IgM frente a esfingolípidos, con mayor afectación difusa en la primera RM y mayor carga lesional en la última RM respecto al grupo sin BOC IgM frente a esfingolípidos; diferencias en el grupo con BOC IgM frente a PC cumpliendo mayor proporción de pacientes los cuatro criterios de Barkhof en la última RM, y con mayores volúmenes intracraneal total y en el núcleo caudado; y en el grupo con BOC IgM frente a PE, presentando menor afectación medular en la última RM, tanto localizada como difusa.

Tras revisar estudios que puedan tener hallazgos similares a los de este estudio, no se ha encontrado hasta la fecha actual ninguno que correlacione los mismos parámetros evaluados en este, con la misma metodología. Entre ellos nos gustaría resaltar el realizado por MJ Magraner (213) en el que se planteó como objetivo estudiar la relación de BOC IgM frente a lípidos con el volumen lesiones en T2 y la atrofia cerebral en pacientes con SCA. Al igual que en nuestro estudio, el BPF fue

menor en el grupo con BOC IgM frente a lípidos, sin alcanzar en su estudio la significación estadística hasta el segundo año de seguimiento; sin embargo sí que relacionaron la presencia de BOC IgM frente a lípidos en los pacientes con SCA con una mayor carga lesional en la RM, un incremento precoz del volumen de lesiones en T2, una mayor atrofia cerebral, así como un mayor ratio de conversión a EM a los dos años del debut del SCA, concluyendo que la presencia de BOC IgM frente a lípidos es un indicador de hallazgos inflamatorios y de neurodegeneración de las RM de los pacientes con SCA. Otro de los estudios a destacar, es el realizado por Álvarez-Cermeno JC y su equipo (214) en el que investigaron la relación entre BOC IgM frente a lípidos con la pérdida axonal retiniana medida por tomografía de coherencia óptica (OCT), asociando la síntesis de IgM con la pérdida axonal, planteando la OCT como una herramienta de monitorización de daño axonal en aquellos pacientes con BOC IgM frente a lípidos positivas. En nuestro estudio, se objetivó aunque sin alcanzar significación estadística, que los pacientes con BOC IgM frente a lípidos presentaban mayor afectación medular difusa. Datos similares se han obtenido en un estudio reciente realizado por Oechtering et al. (215) en el que se ha relacionado una mayor concentración de IgM en LCR con una mayor afectación medular, proponiéndose un mecanismo fisiopatológico diferente a nivel medular en estos pacientes, con mayor activación del complemento, que pudiera la desmielinización y el daño axonal.

Respecto a los estudios disponibles sobre a la implicación de los diferentes tipos de anticuerpos frente a los lípidos, se han encontrado algunos estudios sobre los esfingolípidos, correlacionándolos con marcadores de progresión de la EM como la atrofia cerebral (216), incluso objetivando un cambio en la proporción de la composición lipídica (pérdida de esfingolípidos y ganancia de fosfolípidos) en la sustancia blanca y gris del SNC (aunque a través de muestras anatomopatológicas) (217). Así mismo, se ha relacionado la presencia de varios anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con EM con un mayor volumen lesional en la secuencia T2 de la RM, sugiriendo un daño mayor y prolongado en relación con la disfunción de células B, sin objetivarse una afectación diferente respecto a la afectación medular (218).

Hasta la fecha actual, no hemos encontrado artículos que analicen la presencia de BOC IgM frente a PC y la atrofia cerebral o los volúmenes intracraneales. Sin embargo, Bermel R (219) estudió la atrofia del núcleo caudado documentada en la EM, con otras variables clínicas (duración de la enfermedad, discapacidad, atrofia cerebral, o carga lesional en T1 o T2 en las RM), sin objetivar diferencias estadísticamente significativas, concluyendo que la atrofia selectiva del núcleo caudado probablemente es consecuencia del propio proceso fisiopatológico que se da en la EM.

6.5 Estudio de los resultados de los biomarcadores del LCR:

Al analizar el índice de IgM/albúmina en función de la presencia de BOC IgM frente a lípidos, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas, con un índice IgM/albúmina superior en el grupo con BOC IgM frente a lípidos. Se alcanzó la significación al analizarlos en función de las BOC IgM frente a PI, siendo mayor dicho índice en el grupo con BOC IgM frente a PI.

Respecto a las citoquinas analizadas, no se objetivaron diferencias significativas al evaluar sus niveles según la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos. Si embargo sí que se objetivaron diferencias en los niveles de IL-6, estando más disminuidos en el grupo con BOC IgM frente a PS, y en los niveles de IL-10 estando también más disminuidos en el grupo con BOC IgM frente a PE. El papel proinflamatorio de la IL-6 ha sido ampliamente estudiado (220), sin embargo, se necesitarían más estudios para comprender los resultados obtenidos, ya que en nuestra muestra, el número de sujetos con BOC IgM positivas frente a PS fue limitado y en dicho grupo de pacientes no se objetivaron diferencias significativas respecto a la evolución en otras variables clínicas o radiológicas recogidas que sean concordantes con la elevación de dicho biomarcador.

Respecto al papel de la IL-10 (antiinflamatoria) en la EM, no está del todo aclarado. En algunos estudios se ha visto que la IL-10 podría servir de biomarcador en los pacientes con SCA para predecir el riesgo de un segundo brote (221). En otros, se ha evidenciado que existe una correlación inversa entre la IL-10 y la discapacidad

medida en la escala EDSS o la carga lesional en T2 en la RM (222). Sin embargo, parece más bien que sus niveles se relacionan con la actividad de la enfermedad: en los brotes los niveles de IL-10 son inferiores respecto a los controles, mientras que en las fases de estabilidad o en las fases posteriores a los brotes sus niveles aumentan (222). Esto es concordante con los resultados de nuestro estudio, ya que los pacientes con BOC IgM frente a PE, presentaron de forma significativa niveles más disminuidos de IL-10, así como una mayor afectación medular en la RM (tanto localizada como difusa) en comparación con los pacientes sin BOC IgM frente a PE.

En relación a los resultados obtenidos de los NF, la media cuantificada en la muestra general no superó el rango patológico referenciado en otros estudios (>30pg/ml), ni se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el nivel de los NF en función de la presencia o no de BOC de IgM frente a lípidos, ni tampoco frente a los diferentes lípidos. Sin embargo, en un estudio reciente (223) se objetivaron niveles de NF más incrementados en aquellos pacientes con EM y positividad de BOC de IgM pero sin signos de actividad inflamatoria por RM, sugiriendo que las BOC de IgM podrían identificar pacientes con mayor actividad inflamatoria y peor pronóstico, no detectables en otras muestras convencionales. En otros estudio reciente (215) se vio que los pacientes con síntesis intratecal de IgM presentaban niveles más elevados de NF, sugiriendo que en estos pacientes existe a nivel fisiopatológico un mayor daño axonal. Al analizarse la proporción de pacientes que presentaron niveles de NF patológicos, fue significativamente superior en aquellos pacientes con BOC IgM frente a PC. Esto probablemente pueda deberse a que el número de pacientes con positividad de BOC IgM frente a PC sea superior al de otros grupos, por lo que no llegue a alcanzarse la significación. Hasta la fecha actual, no se han encontrado otros estudios que correlacionen la presencia de citoquinas o NF en el LCR con la positividad de BOC de IgM frente a lípidos.

6.6 Limitaciones del estudio:

Una de las limitaciones de este estudio fue que parte de los datos recogidos retrospectivamente se obtuvieron de fuentes secundarias de información, y por ello,

parte de las variables registradas dependían de la calidad de la información reflejada en las historias clínicas. La variable que más podría verse afectada por este motivo sería la fecha de debut de la EM, ya que a veces los pacientes no consultan en el primer brote y el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva con fechas orientativas. Sin embargo, no habría motivo para pensar que otros datos como la puntuación en la escala EDSS o los fármacos prescritos estuviesen mal reflejados.

Respecto a las variables clínicas, destaca que no se recogieron los datos de todos los pacientes que participaron en el estudio, bien porque no acudieron por limitación funcional (por ejemplo, fatigabilidad inducida por el calor, necesidad de dispositivos de asistencia como silla de ruedas o el estar institucionalizados) o bien por residir fuera de Valencia (dificultad para trasladarse desde pueblos que pertenecen al departamento de salud del H. Universitari i Politècnic La Fe, o que en el momento del estudio no vivían en la zona geográfica de dicho departamento). Como principal limitación de las variables radiológicas registradas, destaca que no se disponía en el sistema informático de la primera RM realizada a los pacientes, ya que se almacenan por un periodo limitado de tiempo a través de un sistema externo que no depende del hospital. Además, existe otros sesgo debido a los equipos de imagen utilizados, ya que en la actualidad tanto los aparatos de RM como el procesamiento de las imágenes permiten identificar de forma más manifiesta los focos de desmielinización.

La última limitación a destacar es que al dividir a los pacientes según la positividad o no frente a BOC de IgM frente a lípidos, y posteriormente frente a los diferentes lípidos, se obtuvieron pequeños tamaños muestrales, que dificultan alcanzar la significación estadística al realizar el análisis.

Pese a que se han objetivado algunos hallazgos significativos respecto a la positividad de algunas BOC IgM frente a lípidos y las variables clínicas, radiológicas o inmunológicas recogidas, todavía son necesarios más estudios que permitan entender el papel de las BOC de IgM frente a los lípidos y la evolución de la EM. Los resultados de nuestro estudio sugieren que dichas BOC puedan tener un papel como biomarcadores, sin embargo, sería recomendable realizar nuevos estudios que

involucren mayor número de pacientes para correlacionar con más fuerza la positividad de las BOC IgM frente a lípidos y las diferentes variables pronósticas. Esto podría identificar pacientes con un riesgo mayor de mala evolución, y adaptar el tratamiento con FME haciendo una medicina individualizada.

7. CONCLUSIONES

1. No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de los pacientes con EM según la presencia o no de BOC IgM frente a lípidos.
2. En nuestra muestra, más del 80% de los pacientes presentaron BOC IgM frente a lípidos, siendo el antígeno predominante la PC. Las características demográficas, clínicas, radiológicas y del LCR analizadas en ambos grupos no presentaron diferencias significativas. Sin embargo, en números absolutos, los pacientes con BOC IgM frente a lípidos presentaron peores variables clínicas (por ejemplo, mayor proporción de pacientes cambiaron a un FME de segunda línea y de forma más precoz, transcurrió menos tiempo para alcanzar una puntuación en la escala EDSS de 4 puntos, o puntuaron con peores resultados en las pruebas funcionales); radiológicas (mayor incremento de la carga lesional en la RM, en los criterios de Barkhof y mayor afectación medular difusa en la última RM) o analíticas (tendencia a la significación con un mayor índice IgM/albúmina).
3. En relación a los resultados derivados de las pruebas funcionales, los pacientes con BOC IgM frente a gangliósidos, presentaron de forma significativa mejores tiempos en la prueba del 9HPT al primer intento con la mano dominante y al segundo intento tanto con la mano dominante como la no dominante, obteniéndose también de forma significativa mejores puntuaciones en el Z-score del 9HPT.
4. Respecto a los resultados derivados de las pruebas de imagen, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes grupos de pacientes:
 - Los pacientes con BOC IgM frente a esfingolípidos presentaron una mayor carga lesional en la última RM, así como una mayor afectación medular difusa en la primera RM.

- Los pacientes con BOC IgM frente a PC cumplieron más criterios de Barkhof en la última RM y presentaron mayor volumen total intracraneal y volumen del núcleo caudado.
 - Los pacientes con BOC IgM frente a PE presentaron mayor afectación medular en la última RM, tanto localizada como difusa.
5. En base a los resultados derivados del análisis del LCR, se objetivó de forma estadísticamente significativa:
- Mayor índice IgM/albúmina en los pacientes con BOC IgM frente a PI.
 - Menores niveles de IL-6 en el grupo con BOC IgM frente a PS, y de IL-10 en el grupo con BOC IgM frente a PE.
 - Niveles patológicos de NF en el grupo con BOC IgM frente a PC.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo Velasco PE, Blasco Quilez MR, Sánchez Lopez AJ, García Merino A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Medicine (Baltimore)*. 2011;10(75):5065–8.
2. Cores E, Vanotti S, Burin D, Politis D, Villa A. Factores asociados con la situación laboral de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2014;58(4):175–83.
3. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado M. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol*. 2011;53(3):129–38.
4. Albert M. Grey matter pathology in multiple sclerosis [Internet]. Georg August University Göttingen. 2005. Available from: <https://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/11858/00-1735-0000-0006-B5E3-D/albert.pdf?sequence=1>
5. Bermúdez-Morales VH, Castrejon-Salgado R, Torres-Poveda K, de Jesús Flores-Rivera J, Flores-Aldana M, Madrid-Marina V, et al. Papel de las enfermedades infecciosas en el desarrollo de la esclerosis múltiple: evidencia científica. *Neurol Argentina*. 2017;9(1):40–8.
6. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2004–15.
7. M Porrás-Betancourt, Lilia, Núñez-Orozco, NI Plascencia-Álvarez, S Quiñones-Aguilar SS-S. Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci*. 2007;8(1):57–66.
8. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers*. 2013;35(6):687–99.
9. Fernández Ó, Martín R, Rovira À, Llufríu S, Vidal-Jordana Á, Fernández-Sánchez VE, et al. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol*. 2014;58(12):553–70.
10. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):669–76.
11. Murray TJ. Multiple Sclerosis the history of a disease. In: *Multiple Sclerosis the history of a disease*. New York: Demos; 2005.
12. Nash RA, Bowen JD, Mcsweeney PA, Pavletic SZ, Kenneth R, Park M, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood*. 2003;102(7):2364–72.
13. Kingwell E, Marriott J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128.

14. Blozik E, Rapold R, Eichler K, Reich O. Epidemiology and costs of multiple sclerosis in Switzerland: an analysis of health-care claims data, 2011–2015. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2737–45.
15. Ribes García S, Gómez-Pajares F, Albelda Puig C, García Herrera JL, Casanova Estruch B. Description of the characteristics of multiple sclerosis patients in the Region of Valencia (Spain) who requested treatment with disease-modifying drugs during the 2005-2014 decade. *Eur Neurol.* 2016;75(5–6).
16. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(2):327–49.
17. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016;34(4):919–39.
18. Kakalacheva K, Lünemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3724–9.
19. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (80-). 2022;375(6578):296–301.
20. López-Valencia D, Medina-Ortega Á, Hoyos-Samboní DF, Saavedra-Torres JS, Salguero C. Epstein-barr virus infection as a predisposing factor for multiple sclerosis. An update from molecular biology, immunology and epidemiology. *Rev Fac Med.* 2019;67(3):305–13.
21. Santón A, Cristóbal E, Aparicio M, Royuela A, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC. High frequency of co-infection by Epstein-Barr virus types 1 and 2 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2011;17(11):1295–300.
22. Sollid ML. Epstein-Barr virus as a driver of multiple sclerosis. *Sci Immunol* [Internet]. 2022 Apr 25;7(70):eabo7799. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo7799>
23. Maple PA, Ascherio A, Cohen JI, Cutter G, Giovannoni G, Shannon-Lowe C, et al. The potential for EBV vaccines to prevent multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:1–9.
24. Alvarez J, Arbizu T, Arroyo R, Casanova B, Calles M, Coret F, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple. *Neurología.* 2011;52(4):227–38.
25. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Br Med J.* 2005;330(7483):120–3.
26. Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of ranvier. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(12):968–80.

27. Roy D, Tedeschi A. The role of lipids, lipid metabolism and ectopic lipid accumulation in axon growth, regeneration and repair after CNS injury and disease. *Cells*. 2021;10(5).
28. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Imran A, Qasim M, et al. Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–12.
29. Roselló-Busquets C, de la Oliva N, Martínez-Mármol R, Hernaiz-Llorens M, Pascual M, Muhaisen A, et al. Cholesterol depletion regulates axonal growth and enhances central and peripheral nerve regeneration. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:1–16.
30. Rahmanzadeh R, Moghadasi AN, Navardi S, Minagar A, Sahraian MA. Chapter 1- Multiple Sclerosis: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management [Internet]. *Neuroinflammation*. Elsevier Inc.; 2018. 1–20 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128117095000016>
31. Obradović D, Kataranovski M, Dinčić E, Obradović S, Čolić M. Tumor necrosis factor- α and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(2):151–6.
32. Abbas AK, Lichtman AH PS. Enfermedades producidas por respuestas inmunitarias: hipersensibilidad y autoinmunidad. In: *Inmunología celular y molecular*. 6ª. Barcelona: Elsevier Inc.; 2008. p. 419–39.
33. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and Remitting Multiple Sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004;55(4):458–68.
34. Furtado GC, Marcondes MCG, Latkowski J-A, Tsai J, Wensky A, Lafaille JJ. Swift entry of myelin-specific T lymphocytes into the central nervous system in spontaneous autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2008;181(7):4648–55.
35. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4+ T cells in multiple sclerosis. *Cell*. 2018;175(1):85-100.e23.
36. Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2017;64(1):76–86. Available from: <http://www.revistaalergia.mx>
37. De Andrés C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. *Fisiopatología y tratamiento*. *Rev Neurol*. 2003;36(11):1058–64.
38. Wekerle H. Immune pathogenesis of multiple sclerosis. Brain autoimmune reactivity and its control by neuronal function. *Mult Scler*. 1998;4:136–7.
39. Neumann H, Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: linking brain immunity to neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:1–9.

40. Wekerle H. Immune pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2005;26:S1–2.
41. Marik C, Felts PA, Bauer J, Lassmann H, Smith KJ. Lesion genesis in a subset of patients with multiple sclerosis: A role for innate immunity? *Brain.* 2007;130(11):2800–15.
42. Campbell G, Mahad D. Neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(10):1–11.
43. Prins M, Schul E, Geurts J, van der Valk P, Drukarch B, van Dam AM. Pathological differences between white and grey matter multiple sclerosis lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1351(1):99–113.
44. Higginson IJ, Hart S, Silber E, Burman R, Edmonds P. Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis. *J Palliat Care.* 2006;22(3):158–65.
45. Oreja Guevara C, Montalbán Gairín X, Casanova Estruch B, Muñoz García D, Fernández Ó, de Andrés de Frutos C, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013;57(8):359–73.
46. Cavenaghi VB, Dobrianskyj FM, Do Olival GS, Dias Carneiro RPC, Tilbery CP. Caracterização dos primeiros sintomas de esclerose múltipla em um centro brasileiro: estudo transversal. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(3):222–5.
47. Seixas D, Teles D. Multiple sclerosis and pain. *Neuroimaging Pain.* 2017;375–94.
48. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10(5):589–95.
49. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight JP. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2002;8(4):319–29.
50. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, Kösehasanoğulları G, Seçil Y, Bulut O, et al. Reassessment of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):605–8.
51. Duquette J. Multiple sclerosis, vision problems and visual impairment interventions. INLB [Internet]. 2011;1–12. Available from: <https://extranet.inlb.qc.ca/wp-content/uploads/2015/01/Multiple-sclerosis-and-vision-impairment.pdf>
52. Pula JH, Kattah JC. Diagnosis and Treatment of Visual Disturbances in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2010;12(3):106–13.
53. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: an overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature.* 2018;5(3):208–23.
54. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler.* 2003;9(3):219–27.
55. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in

- multiple sclerosis: results of a double-blind randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology*. 1995;45(10):1956–61.
56. dasNair R, Griffiths H, Clarke S, Methley A, Kneebone I, Topcu G. Everyday memory measures in multiple sclerosis: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil [Internet]*. 2019;29(10):1543–68. Available from: <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1434081>
57. Rao SM. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2004;6(1):9–22.
58. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1985;53(1):103–10.
59. Estrada-López M, García-Martín S, Cantón-Mayo I. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: educational level as a protective factor. *Neurol Int*. 2021;13(3):335–42.
60. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry [Internet]*. 2017;29(5):463–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1322555>
61. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;46(3):628–32.
62. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915–28.
63. Akkoç Y, Ersöz M, Yüceyar N, Tunç H, Köklü K, Yoldaş TK, et al. Overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: Frequency, severity, diagnosis and treatment. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(2):229–33.
64. Sungur U, Akkoc Y, Yuceyar N, Ekmekci O. Urinary Symptoms in Multiple Sclerosis: relation with urodynamic findings and impact on patient's quality of life. *Clin Exp Heal Sci*. 2019;9(2):143–50.
65. de Medeiros Junior WLG, Demore CC, Mazaro LP, de Souza MFN, Parolin LF, Melo LH, et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: an overview. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:1–9.
66. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018;8:79–90.
67. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. *F1000Research*. 2019;8:1–6.
68. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual

- dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(11):1027–32.
69. Drulovic J, Kisic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(4):791–7.
 70. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
 71. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
 72. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281–8.
 73. Carretero Ares J, Bowakim Dib W, Acebes Rey J. Actualización: esclerosis múltiple. *MEDIFAM*. 2001;11(9):516–29.
 74. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
 75. Martínez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2015;41(6):324–8.
 76. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121–7.
 77. Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005;58(6):840–6.
 78. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
 79. Ferraro D, Bedin R, Natali P, Franciotta D, Smolik K, Santangelo M, et al. Kappa index versus CSF oligoclonal bands in predicting multiple sclerosis and infectious/inflammatory CNS disorders. *Diagnostics*. 2020;10(10):1–11.
 80. Nieto A, Anguiano O, Ordoñez G. Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. *Arch Neurociencias*. 2013;18(4):194–200.
 81. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS.

- Neurology. 2002;59(4):555–9.
82. Villar L, Masjuan J, Gonzalez-Porqué P, Plaza J, Sábada M, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis in neurologic diseases: relationship with disability in MS. *Neurology*. 2002;58(5):824–6.
 83. Zheng Y, Cai MT, Yang F, Zhou JP, Fang W, Shen CH, et al. IgG Index revisited: diagnostic utility and prognostic value in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11:1–8.
 84. Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):953–5.
 85. Ozakbas S, Cinar BP, Özcelik P, Baser H, Kosehasanoğullari G. Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: clinical and MRI results. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;160(June):27–9.
 86. Monreal E, Sainz de la Maza S, Costa-Frossard L, Walo-Delgado P, Zamora J, Fernández-Velasco JI, et al. Predicting aggressive multiple sclerosis with intrathecal IgM synthesis among patients with a clinically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8(5):1–11.
 87. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653–70.
 88. Rovira A. Magnetic resonance in the diagnosis of multiple sclerosis. *Radiologia* [Internet]. 2001;43(10):465–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8338\(01\)77021-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-8338(01)77021-X)
 89. Núñez Moreno L, Corbalán Sevilla MT, Vara Cilla R, Vega Villar J, Sánchez Reyes JM, Cobos Alonso J. Manifestaciones radiológicas de la esclerosis múltiple. *SERAM* [Internet]. 2018;1–21. Available from: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/download/2503/1230>
 90. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(1):1–8.
 91. Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology*. 1986;161(3):721–5.
 92. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, Toosy A, Pozzilli C, Ciccarelli O. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12(2):1–19.
 93. do Amaral LLF, Fragoso DC, Nunes RH, Littig IA, da Rocha AJ. Gadolinium-enhanced susceptibility-weighted imaging in multiple sclerosis: Optimizing the recognition of active plaques for different MR imaging sequences. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(4):614–

- 9.
94. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(11):2059–69.
 95. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, Casanova B, Cáceres EM, Ontaneda D, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis relapses. *J Pers Med*. 2022;12(6).
 96. Sevim S. Relapses in Multiple Sclerosis: definition, pathophysiology, features, imitators, and treatment. *Turkish J Neurol*. 2016;22(3):99–108.
 97. Moral Torres E, Mendibe Bilbao M, Oreja Guevara C, Fernández Fernández Ó, Moltalbán Gairin X, Rodríguez de Antigüedad A. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2014 [Internet]. 2014. Available from: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf
 98. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1219–20.
 99. Burton J, O'Connor P, Hohol M, Beyene J. Oral versus Intravenous Steroids for Treatment of Relapses in multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8(3).
 100. Horta-Hernández AM, Esaclera-Izquierdo B, Yusta-Izquierdo A, Martín-Alcalde E, Blanco-Crespo M, Álvarez-Nonay A, et al. High-dose oral methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: cost-minimisation analysis and patient's satisfaction. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(5):280–4.
 101. Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1).
 102. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Hellwig K, Gold R, Yoon MS, et al. Plasmapheresis and immunoadsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol*. 2016;263(6):1092–8.
 103. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878–86.
 104. Provan D, Nokes T, Agrawal S, Winer J, Wood P, Wimperis J, et al. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas [Internet]. 2011. 1–159 p. Available from: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_lgb/Guia_Immunoglobulinas.pdf
 105. López-Méndez P, Río J, Pérez Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et

- al. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013;56(01):8.
106. Instrucción 8/2019. Procedimiento para la tramitación de las solicitudes de tratamiento farmacológico del a Esclerosis Múltiple [Internet]. Conselleria de Sanitat Universal I Salut Pública; 2019. Available from:
<http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/Instruccion+3+2012.pdf>
 107. Zaragoza García F, Ibarra Lorente M. Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2002;26(5):294–301.
 108. Kappos L. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352(9139):1491–7.
 109. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurologia.* 2017;32(2):113–9.
 110. Palacios L. Interferones: su lugar en el armamentario terapéutico de la esclerosis múltiple [Internet]. *Asociación Colombiana de Neurología.* 2004. 57–63 p. Available from: <http://www.acnweb.org/guia/g2c04i.pdf>
 111. Damal K, Stoker E, Foley J. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biol Targets Ther.* 2013;7(1):247–58.
 112. Wynn DR. Enduring clinical value of Copaxone[®] (Glatiramer Acetate) in multiple sclerosis after 20 years of use. *Mult Scler Int.* 2019;2019:1–19.
 113. Ziemssen T, Neuhaus O, Hohlfeld R. Risk-Benefit assessment of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2001;24(13):979–90.
 114. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* 2014;74(6):659–74.
 115. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293–303.
 116. Bar-Or A. Teriflunomide (Aubagio[®]) for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Neurol.* 2014;262(Part A):57–65.
 117. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(3).
 118. Varo-Sánchez GM, Cuenca-López MD, Fernández-fernández Ó, Jordan J. Dianas farmacológicas en la esclerosis múltiple. 2011;53(1):27–34.

119. Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurologia*. 2011;26(6):357–68.
120. Pato Pato A, Costa Arpín E, Rodríguez Regal A, Rodríguez Constenla I, Cimas Hernando I, Muñoz Pousa I, et al. Progression of a series of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated for 7 years with natalizumab using the “no evidence of disease activity” parameter. *Neurologia*. 2021;36(5):346–52.
121. Martí Andrés G, Río J, Rovira A, Auger C, Tintoré M, Sastre-Garriga J, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al natalizumab: importancia de la resonancia magnética en el diagnóstico precoz. *Rev Neurol*. 2015;60(04):164.
122. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol*. 2012;142(1):15–24.
123. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91–101.
124. Kappos L, Radue E-W, O’Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
125. Behjati M, Etemadifar M, Abdar Esfahani M. Cardiovascular effects of fingolimod: a review article. *Iran J Neurol*. 2014;13(3):119–26.
126. Ineichen B V, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2020;26(2):137–52.
127. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, Kouzi Y El, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and efficacy of rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study. *J Immunol Res [Internet]*. 2018;2018. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/9084759/>
128. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in multiple sclerosis: are we ready for regulatory approval? *Front Immunol*. 2021;12:1–22.
129. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074–81.
130. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1).
131. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):112–8.
132. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin*

- Ther. 2006;28(4):461–74.
133. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2009;30(Suppl. 2):167–70.
 134. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16414–39.
 135. Kousin Ezewu O, Coles A. Alemtuzumab in multiple sclerosis: latest evidence and clinical prospects. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(3):97–103.
 136. Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(10):1367–76.
 137. Schapiro RT. Managing the symptoms of multiple sclerosis. *Handb Mult Sclerosis*, Fourth Ed. 2006;28(4):271–80.
 138. Sáenz-Campos D. Tizanidina. *Revisión Farmacoterapéutica.* 1999;12(506):13–23.
 139. Lapeyre E, Kuks JBM, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. *NeuroRehabilitation.* 2010;27(2):193–200.
 140. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1997;3(4):250–3.
 141. Fragoso YD, Carra A, Macias MA. Cannabis and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(8):849–54.
 142. Lorente Fernández L, Monte Boquet E, Pérez-Miralles F, Gil Gómez I, Escutia Roig M, Boscá Blasco I, et al. Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple. *Neurologia.* 2014;29(5):257–60.
 143. Aboud T, Schuster NM. Pain management in multiple sclerosis: a review of available treatment options. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(12):62.
 144. Sammaraiee Y, Yardley M, Keenan L, Buchanan K, Stevenson V, Farrell R. Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: a twenty year experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:95–100.
 145. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1985;12(3):251–4.
 146. Tur C. Fatigue management in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(6):26.
 147. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254(2):133–45.
 148. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Understanding tremor in multiple sclerosis:

- prevalence, pathological anatomy, and pharmacological and surgical approaches to treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2012;2:1–10.
149. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732–8.
 150. Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Effects of Fampridine in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2019;33(11):1087–99.
 151. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler J*. 2011;17(11):1276–81.
 152. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51.
 153. Sand PK, Sand RI. The diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Disease-a-Month*. 2013;59(7):261–8.
 154. Motavasseli D, Chesnel C, Charlanes A, Menoux D, Charoenwong F, Le Breton F, et al. Adherence to anticholinergic therapy and clean intermittent self-catheterization in patients with multiple sclerosis. *Int Neurourol J*. 2018;22(2):133–41.
 155. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(3):595–605.
 156. Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, Kister I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Mult Scler*. 2017;23(11):1554–7.
 157. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, Mousavi SE, Abdolalizadeh A, Lakeh MM, et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(1):62–9.
 158. Midgard R, Albrektsen G, Riise T, Kvale G, Nyland H. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis: a longitudinal, population based study in Møre and Romsdal, Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(4):417–21.
 159. Visscher BR, Liu KS, Clark VA, Detels R, Malmgren RM, Dudley JP. Onset symptoms as predictors of mortality and disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1984;70(5):321–8.
 160. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol*. 2005;57(2):210–5.
 161. Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V, et al. Clinical characteristics and disability progression of early-and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1326.

162. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126(4):770–82.
163. Mostert JP, Koch MW, Steen C, Heersema DJ, De Groot JC, De Keyser J. T2 lesions and rate of progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1471–5.
164. Uher T, Vaneckova M, Sobisek L, Tyblova M, Seidl Z, Krasensky J, et al. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(1):51–61.
165. Valizadeh A, Moassefi M, Barati E, Ali Sahraian M, Aghajani F, Fattahi MR. Correlation between the clinical disability and T1 hypointense lesions' volume in cerebral magnetic resonance imaging of multiple sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(11):1268–80.
166. Truyen L, Van Waesberghe JH, Van Walderveen MA, Van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions ('black holes') on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(6):1469–76.
167. Losseff NA, Miller DH, Kidd D, Thompson AJ. The predictive value of gadolinium enhancement for long term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis - preliminary results. *Mult Scler*. 2001;7(1):23–5.
168. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61(2):217–21.
169. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Bendfeldt K, et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*. 2013;269(2):542–52.
170. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2000;6(6):373–7.
171. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(2):147–56.
172. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1109–15.
173. Fonderico M, Biagioli T, Lanzilao L, Bellinvia A, Fratangelo R, Pastò L, et al. Prognostic

- role of intrathecal IgM synthesis in multiple sclerosis: results from a clinical series. *Mult Scler J*. 2021;27(2):198–207.
174. Oechtering J, Schaedelin S, Benkert P, Müller S, Achtnichts L, Vehoff J, et al. Intrathecal immunoglobulin M synthesis is an independent biomarker for higher disease activity and severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;90(3):477–89.
 175. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005;115(1):187–94.
 176. Villar LM, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba MC, Gómez-Rial J, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Mult Scler*. 2008;14:183–7.
 177. López-Gómez J, Sacristán-Enciso B, Caro-Miró MA, Querol Pascual MR. Clinically isolated syndrome: diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *Neurologia*. 2021;1–8.
 178. Thangarajh M, Gomez-Rial J, Hedström AK, Hillert J, Alvarez-Cermeño JC, Masterman T, et al. Lipid-specific immunoglobulin M in CSF predicts adverse long-term outcome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(9):1208–13.
 179. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 1996;45(4):322–33.
 180. Kallaur AP, Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Lopes J, et al. Cytokine profile in patients with progressive multiple sclerosis and its association with disease progression and disability. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2950–60.
 181. Toscano S, Patti F. CSF biomarkers in multiple sclerosis: beyond neuroinflammation. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8:14–41.
 182. Bai Z, Chen D, Wang L, Zhao Y, Liu T, Yu Y, et al. Cerebrospinal fluid and blood cytokines as biomarkers for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of 226 studies with 13,526 multiple sclerosis patients. *Front Neurosci*. 2019;13:1–13.
 183. Martynova E, Goyal M, Johri S, Kumar V, Khaibullin T, Rizvanov AA, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokine biomarkers for diagnosis of multiple sclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;1–10.
 184. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in multiple sclerosis: an up-to-date overview. *Mult Scler Int*. 2013;1–20.
 185. Hendricks R, Baker D, Brumm J, Davancaze T, Harp C, Herman A, et al. Establishment of neurofilament light chain Simoa assay in cerebrospinal fluid and blood. *Bioanalysis*. 2019;11(15):1405–18.

186. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler.* 2017;23(11):1442–52.
187. Meca-Lallana M, Rodríguez-Antigüedad A, Llaneza MÁ, Meca-Lallana JE. Determinación plasmática de neurofilamentos como biomarcador en la esclerosis múltiple: conclusiones del foro EMotion. *Rev Neurol.* 2021;73:101–10.
188. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(8):747–69.
189. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front Neurosci.* 2021;15:1–13.
190. Williams T, Zetterberg H, Chataway J. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2021;268(9):3212–22.
191. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
192. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, Larocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):711–20.
193. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):704–10.
194. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721–33.
195. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Administration and scoring manual. [Internet]. 2001. Available from: https://www.nationalmssociety.org/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/10-2-3-31-msfc_manual_and_forms.pdf
196. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Arch Neuropsychiatry.* 2018;55(Supplement 1):66–8.
197. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005;64(7):1144–51.
198. Pirondini E, Babadi B, Obregon-Henao G, Lamus C, Malik WQ, Hämäläinen MS, et al. Computationally efficient algorithms for sparse, dynamic solutions to the EEG source localization problem. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2018;65(6):1359–72.

199. Villar LM, González-Porqué P, Masjuán J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Keir G. A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *J Immunol Methods*. 2001;258:151–5.
200. Yeung D, Ciotti S, Purushothama S, Gharakhani E, Kuesters G, Schlain B, et al. Evaluation of highly sensitive immunoassay technologies for quantitative measurements of sub-pg/mL levels of cytokines in human serum. *J Immunol Methods*. 2016;437:53–63.
201. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere ÁP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol*. 2019;69(1):32–8.
202. García-Barragán N, Villar LM, Espiño M, Sádaba MC, González-Porqué P, Álvarez-Cermeño JC. Multiple sclerosis patients with anti-lipid oligoclonal IgM show early favourable response to immunomodulatory treatment. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):380–5.
203. Casanova B, Lacruz L, Villar ML, Domínguez JA, Gadea MC, Gascón F, et al. Different clinical response to interferon beta and glatiramer acetate related to the presence of oligoclonal IgM bands in CSF in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1423–30.
204. Koutsouraki E, Hatzifilippou H, Kalatha T, Vassiliki C, Baloyannis SJ. Antibodies against gangliosides in the serum of patients suffering from multiple sclerosis compared with healthy individuals. *J Med Diagnostic Methods*. 2013;2(4):2–6.
205. Sádaba MC, Rothhammer V, Muñoz Ú, Sebal C, Escudero E, Kivisäkk P, et al. Serum antibodies to phosphatidylcholine in MS. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(4).
206. Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(3):175–91.
207. Nixon GF. Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol*. 2009;158(4):982–93.
208. Alaamery M, Albeshar N, Aljawini N, Alsuwailm M, Massadeh S, Wheeler MA, et al. Role of sphingolipid metabolism in neurodegeneration. *J Neurochem*. 2021;158(1):1–11.
209. Halmer R, Walter S, Faßbender K. Sphingolipids: important players in multiple sclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(1):111–8.
210. Ferreira HB, Melo T, Monteiro A, Paiva A, Domingues P, Domingues MR. Serum phospholipidomics reveals altered lipid profile and promising biomarkers in multiple sclerosis. *Arch Biochem Biophys*. 2021;697:108672.
211. Ilyas AA, Chen ZW, Cook SD. Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;139(1–2):76–80.
212. Vågberg M, Granåsen G, Svenningsson A. Brain parenchymal fraction in healthy adults-a

- systematic review of the literature. *PLoS One*. 2017;12(1):1–19.
213. Magraner MJ, Bosca I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology*. 2012;54(1):5–12.
 214. Álvarez-Cermeño JC, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, Sainz De La Maza S, Villar LM, Rebolleda G. Intrathecal lipid-specific oligoclonal IgM synthesis associates with retinal axonal loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci [Internet]*. 2016;360:41–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.030>
 215. Oechtering J, Lincke T, Schaedelin S, Décard BF, Maceski A, Orleth A, et al. Intrathecal IgM synthesis is associated with spinal cord manifestation and neuronal injury in early MS. *Ann Neurol*. 2022;91(6):814–20.
 216. Bakshi R, Yeste A, Patel B, Tauhid S, Tummala S, Rahbari R, et al. Serum lipid antibodies are associated with cerebral tissue damage in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2016;3(2):1–12.
 217. Wheeler D, Bandaru VVR, Calabresi PA, Nath A, Haughey NJ. A defect of sphingolipid metabolism modifies the properties of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(11):3092–102.
 218. Garg N, Zivadinov R, Ramanathan M, Vasiliu I, Locke J, Watts K, et al. Clinical and MRI correlates of autoreactive antibodies in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2007;187(1–2):159–65.
 219. Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: A 3D MRI parcellation study. *Neuroreport*. 2003;14(3):335–9.
 220. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Drulovic J, Pekmezovic T, Gilio L, Furlan R, et al. IL-6 in the cerebrospinal fluid signals disease activity in multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:1–7.
 221. Wei Y, Chang H, Feng H, Li X, Zhang X, Yin L. Low serum interleukin-10 is an independent predictive factor for the risk of second event in clinically isolated syndromes. *Front Neurol*. 2019;10:604.
 222. Petereit HF, Pukrop R, Fazekas F, Bamborschke SU, Röpele S, Kölmel HW, et al. Low interleukin-10 production is associated with higher disability and MRI lesion load in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):209–14.
 223. Casanova B, Castillo J, Quintanilla-Bordás C, Sanz MT, Fernández-Velasco JI, Alcalá C, et al. Oligoclonal M bands unveil occult inflammation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68.

9. ANEXOS

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: Descripción de las variables clínicas y radiológicas de los pacientes con esclerosis múltiple en función de los anticuerpos de tipo IgM frente a lípidos.

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Sara Ribes García

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre: Sara Ribes García
Fecha:

Anexo 3. 9-Hole Peg Test.

ESCALA FUNCIONAL COMPUESTA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

FUNCIÓN DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES: PRUEBA DE LOS NUEVE AGUJEROS (9-HPT)	
Número de identificación del paciente:	Fecha de la evaluación [DD-MMM-AAAA]:
	Hora de la evaluación [HH:MM]:

MANO DOMINANTE (<i>marcar una</i>):	<input type="checkbox"/> Derecha
	<input type="checkbox"/> Izquierda

Mano dominante

Prueba 1

	Segundos (con un decimal)
--	---------------------------

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente.

Si la prueba no se completó (*marcar una*):

- No pudo realizar la prueba Especifique: por limitaciones físicas _____
- Otros _____

Prueba 2

	Segundos (con un decimal)
--	---------------------------

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente.

Si la prueba no se completó (*marcar una*):

- No pudo realizar la prueba Especifique: por limitaciones físicas _____
- Otros _____

¿Tuvo que intentarlo en más de dos ocasiones para realizar la prueba correctamente dos veces?

Sí No

En caso afirmativo, especifique las razones por las que se intentó realizar la prueba en más de dos ocasiones:

Mano no dominante

Prueba 1

	Segundos (con un decimal)
--	---------------------------

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente.

Si la prueba no se completó (*marcar una*):

- No pudo realizar la prueba Especifique: por limitaciones físicas _____
- Otros _____

Prueba 2

	Segundos (con un decimal)
--	---------------------------

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente.

Si la prueba no se completó (*marcar una*):

- No pudo realizar la prueba Especifique: por limitaciones físicas _____
- Otros _____

¿Tuvo que intentarlo en más de dos ocasiones para realizar la prueba correctamente dos veces?

Sí No

En caso afirmativo, especifique las razones por las que se intentó realizar la prueba en más de dos ocasiones:



Anexo 4. Test 8 metros marcha.

ESCALA FUNCIONAL COMPUESTA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

FUNCIÓN DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES: MARCHA CRONOMETRADA DE 25 PIES

Número de identificación del paciente:	Fecha de la evaluación [DD-MMM-AAAA]:
	Hora de la evaluación [HH:MM]:

¿Llevaba el paciente una ortesis de tobillo? Sí No

¿Se utilizó un dispositivo de ayuda? Sí No

Dispositivo de ayuda que se utilizó (*marcar uno*):

Asistencia unilateral: Bastón Muleta

Asistencia bilateral: Bastón Muleta Andador

PRUEBA 1

Tiempo de realización de la marcha cronometrada de 25 pies (en segundos con un decimal):

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente:

Si la prueba no se completó (*marcar uno*): Especifique:

No pudo realizar la prueba por limitaciones físicas: _____

Otros: _____

PRUEBA 2

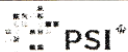
Tiempo de realización de la marcha cronometrada de 25 pies (en segundos con un decimal):

Para que el registro de la prueba sea completo, recoja cualquier circunstancia que afectara al desempeño del paciente:

Si la prueba no se completó (*marcar uno*): Especifique:

No pudo realizar la prueba por limitaciones físicas: _____

Otros: _____



Anexo 5. Symbol Digit Modalities Test.

KEY

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

Anexo 6. Multiple Sclerosis Severity Score.

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.67	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	9.99
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.98	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	9.99
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	9.99
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	9.99
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	9.99
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.99	8.50	9.06	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	9.99
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	9.99
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	9.99
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	9.99
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	9.99
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	9.98
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	9.97
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	9.96
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.56	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	9.95
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	9.94
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	9.94
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	9.96
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	9.96
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.57	9.81	9.96	9.96
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	9.95
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.49	9.77	9.96	9.96
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	9.95
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	9.95
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	9.96
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	9.98
26	0.05	0.20	0.45	0.76	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	9.96
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	9.98
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	9.98
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	9.96
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	9.91

Years

■ =1st Decile

■ =2nd Decile

■ =3rd Decile

■ =4th Decile

■ =5th Decile

■ =6th Decile

■ =7th Decile

■ =8th Decile

■ =9th Decile

■ =10th Decile

Anexo 6. Multiple Sclerosis Severity Score. Se calcula a partir de intersección que se produce entre la puntuación en la escala EDSS y la fila con los años de evolución desde el debut de la EM. Imagen extraída del artículo de Roxburg et al (197).

