



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia
de la Universitat de València
Departament de Medicina
Programa de Medicina

TESIS DOCTORAL

Estudio de la afectación medular en la Esclerosis Múltiple.
Establecimiento de patrones de lesión en neuroimagen
y su relación con la discapacidad

Presentada por:

Aránzazu Navarré Gimeno
(Licenciada en Medicina y Cirugía)

Bajo la dirección de los profesores:

Dr. Francisco Coret Ferrer
Dr. Bonaventura Casanova Estruch

Valencia 2015



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia
de la Universitat de València
Departament de Medicina
Programa de Medicina

TESIS DOCTORAL

Estudio de la afectación medular en la Esclerosis Múltiple.
Establecimiento de patrones de lesión en neuroimagen
y su relación con la discapacidad

Presentada por:

Aránzazu Navarré Gimeno
(Licenciada en Medicina y Cirugía)

Bajo la dirección de los profesores:

Dr. Francisco Coret Ferrer
Dr. Bonaventura Casanova Estruch

Valencia 2015

D. Francisco Coret Ferrer, Doctor en Medicina, Médico adjunto del Servicio de Neurología, responsable de la Unidad de Neuroinmunología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València.

D. Bonaventura Casanova Estruch, Doctor en Medicina, Médico adjunto del Servicio de Neurología, responsable de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de València, y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN QUE:

Aránzazu Navarré Gimeno, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación, titulado *“Estudio de la afectación medular en la Esclerosis Múltiple. Establecimiento de patrones de lesión en neuroimagen y su relación con la discapacidad”*, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctor por la Universitat de València.

Valencia 2015

Fdo.:

D. Francisco Coret Ferrer

D. Bonaventura Casanova Estruch

Dedicatoria

A Terry. L'univers, per tot i més.
A Arnau, Ferran i Laia. Sol, estels i lluna, pel temps que ens manca.
Als pares. Terra mare, sense vosaltres jo no estaria ací.
I a la resta. Planetes i satèl.lits, per ser-hi.

Agradecimientos

A todas las personas que me han ayudado a allanar el camino:

A mis directores de tesis, Francisco y Ventura, por sus oportunas reflexiones y por permitirme marcar el *tempo* de este proyecto.

A Coco, compañero y amigo, por su apoyo y ayuda.

A los colaboradores del Grupo hospitalario Quirón Salud: Gracián García Martí, ingeniero biomédico del Grupo hospitalario Quirón Salud, y a Àngel Alberich Bayarri, actualmente director científico-técnico del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen del IIS-LaFe, por su ayuda con el postproceso de la tractografía y por resolver mis dudas técnicas, que han sido muchas. A Luis Martí Bonmatí, por la revisión de imágenes.

A María Simó Castelló, por su ayuda con las cuestiones de Laboratorio.

A los compañeros de trabajo de las Unidades de EM de la Fe y el Clínico, pero especialmente a Ana Bernad, la persona que siempre hace fácil y agradable el trabajo de cada día.

Y por último, a los pacientes, ellos son quienes prestan su tiempo y colaboran de forma desinteresada para que personas en formación como yo podamos crecer como médicos y como investigadores, pero sobre todo, porque de ellos aprendo lecciones necesarias para la vida cada día.

A TODOS GRACIAS.
SIN VOSOTROS, NO HABRÍA SIDO POSIBLE.

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de abreviaturas (por orden alfabético)

Ac: *Anticuerpo*

ADC: *Coficiente de difusión aparente*

ADEM: *Encefalomiелitis aguda diseminada*

AQP4: *Anticuerpo anti-acuaporina-4*

ASM: *En inglés, active surface model*

autoAc: *Autoanticuerpo*

AV: *Agudeza visual*

BHE: *Barrera hemato-encefálica*

BOC: *Bandas oligoclonales*

CBA: *Ensayos con células trasnfectadas; en inglés, Cell Based Assay*

CIS: *Síndrome clínico aislado; acrónimo en inglés: clinically isolated syndrome*

cols: *Colaboradores*

CSA: *Área transversa medular; acrónimo en inglés, cross-sectional area*

DE: *Desviación estándar*

DICOM: *En inglés, digital imaging and communication in medicine*

DIR: *Secuencia de resonancia: doble inversión-recuperación*

DIS: *Diseminación en tiempo*

DIT: *Diseminación en espacio*

DP: *Secuencia de resonancia: densidad protónica en T2*

DTI: *Imagen por tensor de difusión*

DWI: *Imagen ponderada por difusión*

EBNA: *Antígenos nucleares del virus Epstein Barr*

EDSS: *Escala de discapacidad de Kurtzke; acrónimo en inglés, Expanded Disability Status Scale*

EG: *Eco-gradiente*

EIDI: *Enfermedad inflamatoria desmielinizante idiopática*

ELISA: *Ensayos de inmunoabsorción enzimática; en inglés, enzyme-linked immunoabsorbent assay*

EM: *Esclerosis múltiple*

EMOE: *Esclerosis múltiple óptico-espinal*

EMPP: *Esclerosis múltiple primariamente progresiva*

EMPR: *Esclerosis múltiple progresiva recurrente*

EMRR: *Esclerosis múltiple remitente-recurrente*

EMSP: *Esclerosis múltiple secundariamente progresiva*

EPI: *Imagen eco-planar*

FA: *Fracción de anisotropía*

FACT: *Fiber Assignment by Continuous Tracking*

FAST: *FMRIB's Automated Segmentation Tool*

FAV: *Fístula arterio-venosa*

FFE: *En inglés, fast field echo*

FLAIR: *En inglés, fluid-attenuated inversion recovery*

FLIRT: *FMRIB's linear image registration tool*

FOV: *Campos de interés restringidos, del inglés field of view.*

FSE: *En inglés, fast spin-echo*

FSL: *FMRIB Software Library–University of Oxford*

HLA: *Complejo mayor de histocompatibilidad, del inglés human leukocyte antigen.*

IIQ: *Intervalo intercuartílico*

IL: *Interleuquina*

IFN: *Interferón*

IV: *Vía intravenosa*

LCR: *Líquido cefalorraquídeo*

LES: *Lupus eritematoso sistémico*

LETM: *Mielitis transversas longitudinalmente extensas*

MAG: *Glicoproteína asociada a la mielina*

MAGNIMS: *Red europea multicéntrica de investigación cooperativa por resonancia en la Esclerosis Múltiple*

MBP: *Proteína básica de la mielina*

MD: *Difusividad media*

ME: *Médula espinal*

MFIS: *Escala modificada sobre el impacto de la fatiga.*

MIPAV: *Medical image processing, analysis and visualization*

MMII: *Miembros inferiores.*

MMSS: *Miembros superiores.*

MOG: *Glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos*

MRI: *En inglés, magnetic resonance imaging*

MS: *En inglés, Multiple Sclerosis.*

MSFC: *Escala funcional compuesta para la EM; del inglés, Multiple Sclerosis Functional Composite*

MTA: *Mielitis trasnsversa aguda*

NAWM: *Sustancia blanca de apariencia normal; en inglés, normal-appearing white matter*

NAGM: *Sustancia gris de apariencia normal; en inglés, normal-appearing gray matter*

NASC: *Médula espinal de apariencia normal; en inglés, normal-appearing spinal cord*

NBV: *Volumen cerebral normalizado (del inglés: normalized brain volum).*

NGMV: *Volumen de sustancia gris cerebral normalizado (del inglés: normalized gray matter volume).*

NIFTI: *En inglés, neuroimaging informatics technology initiative*

NPGMV: *Volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado (del inglés: normalized peripheral gray matter volume).*

NWMV: *Volumen de sustancia blanca cerebral normalizado (del inglés: normalized whitte matter volume).*

NVcsf: *Volumen de LCR normalizado*

NO: *Neuritis óptica*

NMO: *Neuromielitis óptica*

NMOSD: *Trastornos del espectro NMO*

PACS: *Archivo digital de imágenes médicas; del inglés, Picture Archiving and Communication System*

PASAT: *En inglés, Paced Auditory Serial Addition Test*

PBF: *Fracción de parénquima cerebral.*

PLP: *Proteína proteolipídica de la mielina*

PSIR: *En inglés, phase-sensitive inversion recovery*

RIS: *Síndrome radiológico aislado; del inglés, Radiologically Isolated Syndrome*

ROI: *Región de interés*

RM: *Resonancia magnética*

RM-ME: *Resonancia medular o espinal*

SAED: *En inglés, semi-automated edge-detection*

SB: *Sustancia blanca*

SBAN: *Sustancia blanca aparentemente normal.*

SCA: *Síndrome clínico aislado (o también, CIS)*

SE: *Del inglés, spin-echo*

SG: *Sustancia gris*

SGAN: *Sustancia gris aparentemente normal*

SIENA: *Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy*

SNC: *Sistema nervioso central*

SRA: *Síndrome Radiológico Aislado (o también, RIS)*

STIR: *Secuencia de resonancia; en inglés, short-tau inversion recovery*

TAB: *Tasa anualizada de brotes*

TAMO: *Trasplante autólogo de médula ósea*

TD: *Tensor de difusión*

TE: *Tiempo de eco*

Th: *Respuesta inmune mediada por linfocitos T helper*

TIV: *Volumen intracraneal*

TM: *Transferencia de magnetización*

TNF- α : *Factor de necrosis tumoral alfa*

TR: *Tiempo de repetición entre pulsos de excitación*

TSE: *Turbo spin echo*

T2: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T2*

T1: *Secuencia de resonancia ponderada o potenciada en T1*

UCCA: *Área transversa de la médula cervical superior; acrónimo en inglés: upper cervical cord area*

VEB: *Virus de Epstein Barr*

1.5T y 3T: *1.5 y 3 teslas de fuerza del campo magnético en la resonancia*

9HPT: *Del inglés, nine-hole peg test, o test de los 9 palitos.*

25TWT: *Test de ambulación de los 25 pies.*

λ_{\parallel} : *Difusividad paralela o axial.*

λ_{\perp} : *Difusividad perpendicular o radial.*

ÍNDICE

Índice

DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Aspectos generales de la esclerosis múltiple.	1
1.1.1. Epidemiología.	1
1.1.2. Etiología.	2
1.1.3. Anatomía patológica.	3
1.1.4. Inmunopatogenia.	4
1.1.5. Formas clínicas de la EM.	7
1.1.6. Criterios diagnósticos.	9
1.1.7. Historia natural de la EM y factores pronósticos.	11
1.1.7.1. Historia natural.	11
1.1.7.2. Factores pronósticos.	16
1.1.7.2.a. Factores demográficos y clínicos .	16
1.1.7.2.b. Biomarcadores de laboratorio.	17
1.1.7.2.c. Biomarcadores de neuroimagen.	17
1.2. La médula espinal en la Esclerosis Múltiple.	20
1.2.1. Recuerdo anatómico.	20
1.2.2. Afectación clínica medular en la EM.	22
1.2.2.1. Mielitis transversa aguda.	22
1.2.2.2. Neuromielitis óptica (NMO).	24
1.2.2.3. Mielopatía progresiva.	27
1.2.3. Afectación medular silente.	27
1.2.4. Caracterización de la afectación medular en la EM por RM.	27
1.2.4.1. Frecuencia de presentación.	27
1.2.4.2. Localización de las lesiones en ME.	27

1.2.4.3. Tipos de afectación y características de las lesiones.	28
1.2.4.4. RM medular en la NMO.	30
1.2.5. Anatomía patológica de la afectación medular en la EM.	32
1.2.6. Hallazgos de laboratorio relacionados con la afectación medular de la EM.	34
1.2.7. Resonancia medular en la EM.	34
1.2.7.1. Problemas técnicos.	35
1.2.7.2. Mejoras en las técnicas de adquisición de la imagen.	35
1.2.7.3: Técnicas convencionales en RM espinal.	37
1.2.7.4: Papel diagnóstico de la RM medular en la EM.	38
1.2.7.5: Valor pronóstico de la RM medular convencional en la EM.	39
1.2.8. Paradoja clínico-radiológica en la afectación medular de la EM.	40
1.2.9. Técnicas no convencionales cuantitativas aplicadas a la ME en la EM.	43
1.2.9.1: Atrofia espinal.	43
1.2.9.1.a. Métodos de medición de la atrofia espinal.	43
1.2.9.1.b. Relevancia clínica de la atrofia espinal.	45
1.2.9.1.c. Atrofia regional espinal.	46
1.2.9.2: Técnica de difusión por RM medular.	47
1.2.9.2.a. Descripción de la técnica.	47
1.2.9.2.b. Limitaciones de la técnica difusión aplicada a la ME.	49

1.2.9.2.c. Aplicación de la DTI y tractografía a la ME en la EM.	50
1.2.9.2.d. Estudios experimentales.	51
1.2.9.2.e. Estudios histopatológicos postmortem.	51
1.2.9.2.f. Estudio medular global por DTI.	52
1.2.9.2.g. Estudio medular regional por DTI.	53
1.2.9.2.h. Estudios longitudinales.	54
1.2.10. Relación entre la afectación de ME y la discapacidad en EM.	55
1.3. Marco actual. Antecedentes de interés.	58
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	63
3. OBJETIVOS	67
4. PACIENTES Y METODOLOGÍA	71
4.1. Diseño del estudio.	71
4.2. Ámbito y población de estudio.	71
4.2.1. Criterios de inclusión.	72
4.2.2. Criterios de exclusión	72
4.3. Período y forma de inclusión.	73
4.4. Procedimientos durante la valoración neurológica en la visita de estudio.	73
4.4.1. Confirmación inclusión en el estudio.	73
4.4.2. Recogida de datos de las historias clínicas.	73
4.4.2.1. Datos demográficos: fecha de nacimiento, edad y género.	73
4.4.2.2. Datos clínicos.	73
4.4.2.3. Datos de laboratorio.	74
4.4.3. Exploración neurológica.	75
4.4.4. Revisión de <i>RM cerebrales y medulares de selección.</i>	79
4.4.4.1. RM cerebral.	79
4.4.4.2. RM medular cervical.	79

4.4.5. Clasificación de los pacientes en función del tipo de afectación medular cervical.	80
4.5. <i>RM cerebral y medular de estudio.</i>	81
4.5.1. Protocolo de adquisición de RM.	81
4.5.1.1. Protocolo cerebro.	81
4.5.1.2. Protocolo médula cervical.	82
4.5.2. Análisis de la imagen.	82
4.5.2.1. Neuroimagen convencional.	82
4.5.2.2. Tractografía medular cervical.	83
4.5.2.3. Determinación del área transversal medular.	83
4.5.2.4. Volumetría cerebral.	85
4.6. Análisis estadístico.	87
4.6.1. Análisis descriptivo.	87
4.6.2. Comparación entre grupos.	87
4.6.3. Análisis y comparación de correlaciones lineales.	88
4.6.4. Nivel de significación.	88
5. RESULTADOS	91
5.1. Descripción de la selección de la muestra.	91
5.2. Características de la muestra.	92
5.3. Comparación de grupos según el patrón de afectación medular.	109
5.4. Relación entre las características generales y clínicas de la muestra y la <i>RM de estudio</i> con la discapacidad, medida por la EDSS.	118
5.4.1. Relación entre las variables clínicas y la discapacidad.	118
5.4.2. Relación entre las escalas de medición de la discapacidad realizadas: EDSS, MSFC y MFIS.	119

5.4.3. Relación entre los hallazgos de la <i>RM medular cervical y cerebral del estudio</i> y la discapacidad, medida por la EDSS.	120
5.5. Relación entre las características generales de la muestra y la <i>RM de estudio</i> con la discapacidad, medida por la MSFC, y con la fatiga, medida por la MFIS, en un subgrupo de pacientes.	122
5.6. Relación entre los diferentes estudios realizados en la <i>RM medular cervical del estudio</i>: RM convencional, tractografía y UCCA (área transversa medular cervical superior).	125
5.7. Relación entre las medidas derivadas de la <i>RM cerebral</i> y la <i>RM medular cervical del estudio</i>.	125
5.8. Modelos de regresión lineal multivariante predictores de discapacidad.	127
5.8.1. Discapacidad medida por la EDSS (variable dependiente del modelo).	127
5.8.2. Discapacidad medida por la MSFC (variable dependiente del modelo).	129
6. DISCUSIÓN	133
7. CONCLUSIONES	155
8. LISTA DE FIGURAS	159
9. LISTA DE TABLAS	163
10. BIBLIOGRAFÍA	167

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción.

1.1. Aspectos generales de la esclerosis múltiple.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune y degenerativa del sistema nervioso central (SNC) con una etiología compleja y multifactorial que engloba interacciones entre factores genéticos y ambientales. En la EM, numerosos mecanismos fisiopatológicos se manifiestan en áreas multifocales del SNC con inflamación, desmielinización, remielinización y daño axonal, todo lo cual puede ocurrir en cualquier estado de la enfermedad o como parte de cualquier subtipo clínico y tener lugar concomitante o independientemente.

1.1.1. Epidemiología.

La EM se considera la primera causa de enfermedad neurológica grave y la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes por detrás de los accidentes de tráfico^{1,2}.

La edad de comienzo de la enfermedad se sitúa generalmente entre los 20 y los 40 años y predomina en mujeres, como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, con razones comprendidas entre 1.4:1 y 2.2:1.

La incidencia y prevalencia en España ha aumentado en los últimos años con una incidencia según los últimos estudios epidemiológicos publicados de 4,6 por cada 100.000 habitantes y año y una prevalencia entre 90 y 125 casos por cada 100.000 habitantes^{3,4}. Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta, similar a otros países mediterráneos.

1.1.2. Etiología.

La etiología de la EM es multifactorial y no es del todo bien conocida, interviniendo factores genéticos, étnicos y raciales, y ambientales. Respecto a los factores genéticos, los datos derivados de los diferentes estudios apoyan una herencia poligénica no mendeliana, siendo los genes que codifican el sistema del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) los más estudiados: así, por ejemplo, estudios en poblaciones del Norte de Europa donde la prevalencia de la EM es más elevada, muestran elevadas frecuencias del haplotipo HLA-DRB1*15, que además se ha relacionado con el género femenino y con una menor edad en el momento del diagnóstico⁵. Por el contrario, en la población maltesa, donde la prevalencia de la EM es baja, el haplotipo HLA-DRB1*11 se encuentra de forma significativa aumentado sugiriendo un efecto protector de este haplotipo⁶.

En lo que respecta a los factores ambientales implicados en el desarrollo de esta enfermedad, la exposición al virus de Epstein Barr (VEB) es uno de los posibles factores etiológicos mejor estudiado: se ha observado que la mayoría de los pacientes con EM tienen serología positiva para el VEB y años antes del inicio de la EM, los individuos con mayor riesgo presentan títulos de anticuerpos aumentados frente a antígenos nucleares del virus (EBNA)⁷. Entre los factores no infecciosos, la vitamina D se cree que ejerce un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar la EM de forma que los niveles bajos en suero de 25-hidroxivitamina D se ha considerado como factor de riesgo de desarrollar EM⁸, si bien, un reciente metaanálisis sobre los posibles factores implicados en el desarrollo de la EM, muestra que esta asociación es débil. En este metaanálisis, solo la exposición al VEB (haber sufrido una mononucleosis infecciosa y la seropositividad para el Ac IgG anti-EBNA del VEB) y el tabaco, muestran una evidencia suficiente como factores de riesgo para desarrollar EM⁹.

1.1.3. Anatomía patológica.

Anatomo-patológicamente, la EM se caracteriza por desmielinización, inflamación multifocal, gliosis reactiva, daño axonal y pérdida neuronal y de oligodendrocitos.

La lesión característica en la EM es la desmielinización focal habitualmente en la sustancia blanca (SB) del SNC, denominada placa o lesión focal. Estas lesiones suelen ser múltiples, están distribuidas por todo el SNC, se caracterizan por su disposición perivenular y se localizan con más frecuencia en la SB periventricular y subpial, en el troncoencéfalo, cerebelo y médula espinal.

En las lesiones focales agudas predomina la inflamación, desmielinización y un grado variable de degeneración axonal, y están presentes en la EM de evolución aguda y en los brotes. En algunos casos, existe un fenómeno de remielinización parcial por los progenitores endógenos de los oligodendrocitos (estas placas se conocen como “placas sombreadas”), siendo más frecuente en las fases más precoces de la enfermedad¹⁰.

En las fases progresivas de la enfermedad, los hallazgos anatomo-patológicos más característicos son: 1) la pérdida axonal; 2) la afectación difusa de la sustancia blanca aparentemente normal (SBAN) y sustancia gris aparentemente normal (SGAN) con atrofia, daño axonal y activación de la microglía, que ya están presentes en estadíos iniciales de la enfermedad, pero que se incrementan con la progresión de la misma; 3) el fallo de la remielinización; 4) la desmielinización cortical con la presencia de lesiones focales subpiales constituidas por infiltrados de linfocitos B (folicúlos B ectópicos), que se han relacionado con cambios inflamatorios en las meninges adyacentes, sugiriendo que factores solubles procedentes de infiltrados inflamatorios meníngeos

podrían desencadenar el desarrollo de las lesiones corticales; y 5) la neurodegeneración con atrofia cortical progresiva¹¹.

1.1.4. Inmunopatogenia.

Aunque no se ha demostrado formalmente, la EM se considera una enfermedad de patogenia autoinmune. La EM ha sido considerada clásicamente una enfermedad mediada por el sistema inmunitario en el que las células T CD4+ específicas frente a antígenos de la mielina son las responsables de desencadenar la cascada inmunológica. Así, sujetos con una susceptibilidad genética concreta poseen células T autorreactivas en sangre periférica y en LCR con especificidad para determinados antígenos presentes en el SNC, entre los que destaca la proteína básica de la mielina (MBP), la proteína proteolípídica de la mielina (PLP) y la glicoproteína miélnica de los oligodendrocitos (MOG).

En algún momento de la enfermedad, estas células T autorreactivas se activan en periferia y producen citoquinas proinflamatorias que provocan la activación de las células endoteliales, las cuales aumentan la expresión de moléculas de adhesión que median la extravasación de las células inflamatorias hacia el SNC. Entre los mecanismos sugeridos para dicha activación están el mimetismo molecular (epítomos compartidos por la mielina y los posibles agentes infecciosos) y la activación policlonal de células T a través de superantígenos bacterianos o virales. Además, debe existir un fallo en los mecanismos centrales de tolerancia inmunológica y un control inmuno-regulatorio deficiente que permita la activación de estas células T autorreactivas específicas.

Dentro del SNC, las células T CD4+ autorreactivas se reactivan in situ por los antígenos miélnicos que las activaron al principio, los cuales son presentados unidos a las moléculas HLA clase II por las células presentadoras de antígenos, principalmente microglía y macrófagos,

iniciándose una respuesta inflamatoria de tipo T helper 1 (Th-1) mediada por un amplio espectro de citoquinas y quimiocinas, que induce la activación de otras células T, macrófagos y células B y permite un segundo reclutamiento de células inflamatorias desde la periferia hacia el SNC. Los macrófagos y las células T activadas secretan mediadores citotóxicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el óxido nítrico y los radicales de oxígeno que lesionan la vaina de mielina. Por su parte, las células B se diferencian en células plasmáticas y secretan anticuerpos desmielinizantes que activan el complemento contribuyendo también al proceso de desmielinización¹².

Para explicar la reactivación de las células T se ha sugerido que existe un fenómeno de amplificación epitópica de forma que las células T inicialmente reconocen un antígeno determinado, pero con la evolución de la respuesta inmune pueden aparecer nuevos epítomos antigénicos diana de nuevas respuestas inmunes lo que favorecería la perpetuación de la misma. Además, existe una disregulación en el balance entre citoquinas Th-1 proinflamatorias y citoquinas Th-2 anti-inflamatorias.

Se ha implicado también a células Th-17 que presentan un linaje distinto de células T efectoras. La interleuquina-23 (IL-23) producida por macrófagos y células dendríticas es crítica para la expansión de las células Th-17 que sintetizan citoquinas proinflamatorias (IL-17A e IL-17F). Un predominio de la respuesta Th-17 se ha relacionado con una mayor inflamación e infiltración en el parénquima cerebral, con brotes y con una enfermedad más severa y activa en modelos de EAE¹³.

Las células T CD8+ también participan de forma activa en la respuesta inflamatoria que se produce en la EM, lo cual queda demostrado por los siguientes hallazgos: 1) en los infiltrados inflamatorios de las lesiones de EM existe un claro predominio de células CD8+ sin importar el estadio

o tipo de EM; 2) células T CD8+ infiltrantes se expanden clonalmente y pueden persistir en el LCR durante muchos años; 3) las células TCD8+ promueven la permeabilidad vascular del SNC; y 4) el daño axonal se correlaciona mejor con el número de linfocitos T CD8+ que los CD4+.

La inmunidad humoral también juega un importante papel en la inmunopatogénesis de la EM como se deduce de lo siguiente: 1) hay expansión clonal de células B en el LCR y las lesiones focales; 2) hay una producción intratecal persistente de inmunoglobulinas oligoclonales en el LCR de los pacientes (característica que forma parte de los propios criterios diagnósticos de la enfermedad); 3) las células B participan directamente en el proceso de desmielinización secretando anticuerpos patogénicos que atacan a los oligodendrocitos con o sin la presencia de activación del complemento; 4) se ha descrito la presencia de folículos linfoides ectópicos subpiales en algunos pacientes que se ha relacionado con las fases progresivas de la enfermedad; y 5) por último, terapias que actúan sobre Ac monoclonales como el rituximab se han demostrado eficaces en la reducción de los brotes y la actividad de la enfermedad.

Este esquema patogénico es plausible para las fases iniciales de la enfermedad, pero no justifica el mantenimiento del proceso autorreactivo ni las manifestaciones tardías de la enfermedad en las que existe una progresión mantenida que hoy se explica por la pérdida creciente de axones y que no responde a los tratamientos inmunomoduladores y/o inmunosupresores.

En los últimos años han aparecido datos que sugieren una implicación importante de la inmunidad innata en las fases progresivas de la enfermedad, tanto en la periferia como en el interior del SNC, con un papel predominante de la microglía.

Se han descrito dos modelos inmunopatogénicos posibles para las fases progresivas de la enfermedad: el modelo de neurodegeneración primaria en el que el daño adquirido del complejo axón-glía acabaría produciendo degeneración axonal debido al pobre soporte trófico, a alteraciones metabólicas y al acúmulo de mediadores excitotóxicos resultantes del daño preexistente de los oligodendrocitos y de la pérdida de mielina. La degeneración axonal produciría una activación secundaria de la microglía. Por otra parte, el modelo de la inflamación compartimentalizada en el SNC sugiere que el mecanismo patogénico principal es la activación persistente de la microglía por citoquinas proinflamatorias encontradas en las meninges y por los folículos linfoides B meníngeos. Esta microglía activada causaría la degeneración axonal probablemente por la liberación de mediadores tóxicos (del glutamato y especies reactivas del óxido nítrico). En realidad, ambos modelos pueden coexistir y la degeneración axonal desembocar con el tiempo en atrofia neuronal¹⁴.

1.1.5. Formas clínicas de la EM.

Las definiciones clásicas de los subtipos clínicos de la enfermedad que todavía están vigentes se basan en un consenso de expertos llevado a cabo en 1996¹⁵, si bien han sido revisadas recientemente¹⁶.

La mayoría de los pacientes tienen un curso recurrente desde el inicio, EM remitente-recurrente (EMRR), caracterizado por brotes recurrentes con recuperación completa o parcial entre los mismos y sin evidencia de progresión entre los mismos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con EMRR desarrollan con el tiempo una fase de progresión continua de la enfermedad que puede ser independiente de los brotes sintomáticos y en la que van acumulando discapacidad: EM secundariamente progresiva (EMSP con o sin brotes).

Alrededor del 10-15% de los pacientes tienen un empeoramiento lentamente progresivo desde el primer síntoma: EM primariamente progresiva (EMPP), sin brotes aunque puede haber fluctuaciones y con un acúmulo progresivo de discapacidad. Estos pacientes suelen tener una edad de inicio mayor (sobre los 40 años), sin predominancia entre sexos y suelen cursar con una paraparesia espástica lentamente progresiva (mielopatía crónica) en más del 80% de los casos. En la última revisión de 2013, se ha recomendado considerar la clásicamente denominada EM progresiva-recurrente (EMPR) en la que los pacientes pueden tener uno o dos brotes durante el curso de su enfermedad con progresión prácticamente desde su inicio, como EMPP con actividad de la enfermedad.

En esta revisión de los subtipos clínicos de EM llevada a cabo en 2013 por el comité de expertos, The MS Phenotype Group, se acordó mantener los subtipos clínicos de EMRR, EMSP y EMPP clarificando si existe actividad de la enfermedad, definida como presencia de brotes clínicos y/o presencia de actividad en la resonancia magnética (RM), o si existe progresión clínica de la enfermedad independientemente de los brotes. Además, se describe un nuevo subtipo clínico de enfermedad: el síndrome clínico aislado (SCA o CIS) y también se establece el concepto de síndrome radiológico aislado (SRA o RIS) que, si bien no se puede considerar un subtipo de enfermedad, sí puede ser predecesor de una EM.

Se denomina CIS o SCA a la primera manifestación clínica de la enfermedad con características clínicas, de neuroimagen y/o laboratorio (bandas oligoclonales –BOC- presentes en LCR) sugestivas de enfermedad desmielinizante inflamatoria tipo EM, pero que no cumple criterios diagnósticos de EM. Los SCA más frecuentes son las neuritis ópticas (NO), las mielitis transversas agudas parciales o incompletas (MTA) y los

síndromes de troncoencéfalo.

En los últimos años, se ha extendido el uso de la RM cerebral para el estudio de múltiples patologías del SNC, de forma que con relativa frecuencia en la práctica clínica habitual se detectan de forma incidental lesiones de sustancia blanca en RM cerebral que por su distribución y morfología sugieren patología desmielinizante del tipo EM (lesiones ovoideas homogéneas, bien circunscritas, de distribución periventricular, en cuerpo calloso, infratentorial o medular, mayores de 3mm) en pacientes sin síntomas o signos neurológicos compatibles y en ausencia de otras condiciones que puedan explicar dichas lesiones, que se ha descrito como SRA o RIS, término acuñado por Okuda y cols en 2009¹⁷. Aunque no debe considerarse un subtipo de EM, el SRA debe seguirse de forma estrecha puesto que aproximadamente un tercio de estos pacientes convertirán a SCA o EM¹⁷⁻¹⁹. En un reciente estudio de Okuda y cols en SRA a 5 años, establecen como factores de riesgo de presentar eventos clínicos, una edad menor de 37 años, el género masculino y la presencia de lesiones en médula espinal cervical o torácica^{20,21}.

1.1.6. Criterios diagnósticos.

En 2001, un amplio grupo de expertos liderados por el profesor W. I. McDonald elaboró los criterios diagnósticos para la EM vigentes en la actualidad, que han sido revisados en 2005 y 2010²² y que otorgan una gran relevancia a la RM permitiendo un diagnóstico de EM más precoz, con un solo brote, puesto que se ha demostrado que el inicio precoz del tratamiento inmunomodulador se relaciona con un mejor pronóstico.

Para el diagnóstico de EMRR es suficiente con la presencia de 2 brotes clínicos y evidencia objetiva clínica de 2 o más lesiones. Ante un primer y único brote sugestivo de enfermedad desmielinizante se necesita cumplir los criterios de diseminación en tiempo (DIT) y en espacio (DIS).

Para demostrar DIT se utilizan los criterios descritos por Montalban y cols en 2010²³: aparición de al menos una nueva lesión en secuencia ponderada en T2 y/o lesión captante de gadolinio en una RM de seguimiento, respecto a la RM basal, independientemente de cuándo se realice; o presencia simultánea de lesiones captantes de gadolinio y lesiones no captantes en cualquier momento (puede ser en la RM basal).

Para demostrar DIS se utilizan los criterios de Swanton y cols²⁴: presencia de al menos una lesión en T2 en al menos 2 de las 4 áreas siguientes del SNC: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y/o médula espinal (ME); si un paciente tiene un CIS de troncoencéfalo o medular, las lesiones sintomáticas se excluyen y no contribuyen al conteo de lesiones.

Para el diagnóstico de EMPP se requiere un año de clínica neurológica sugestiva de enfermedad desmielinizante progresiva (determinado retrospectivamente o prospectivamente) más 2 de los 3 criterios siguientes: evidencia de DIS en el cerebro basada en al menos una lesión en T2 en al menos un área característica (periventricular, yuxtacortical o infratentorial); evidencia de DIS en la ME basada en la presencia de al menos 2 lesiones en T2 en ME (las lesiones sintomáticas de troncoencéfalo o de ME se excluyen para el conteo); LCR+ (por índice IgG elevado o presencia de al menos 2 BOC).

Además, siempre hay que tener en cuenta para el diagnóstico de EM, sobre todo en CIS, el requerimiento: “sin evidencia de una mejor explicación”, es decir, sin un posible diagnóstico alternativo.

1.1.7. Historia natural de la EM y factores pronósticos.

1.1.7.1. Historia natural.

Independientemente de la forma de presentación, la mayor parte de los pacientes con EM acaban teniendo una discapacidad progresiva que se correlaciona con el daño axonal, derivado de una afectación inflamatoria difusa y neurodegeneración que se inicia de forma precoz en la enfermedad, y de las secuelas acumuladas de los brotes, es decir, de la inflamación focal. La interrelación entre inflamación focal, inflamación difusa y neurodegeneración, y su contribución a la discapacidad, es todavía incierta.

Clásicamente, se ha descrito la “teoría del umbral” en la que de forma independiente a las recaídas previas sufridas, a la precocidad del inicio de la enfermedad y al tiempo de evolución de la enfermedad, una vez alcanzado un determinado umbral de lesión, se pone de manifiesto un proceso degenerativo común e irreversible. Basándose en este concepto, Leray y cols plantearon la hipótesis de que existen **dos estados de progresión de discapacidad en la EM**: un primer estado principalmente dependiente de la inflamación focal y un segundo estado dependiente de la inflamación difusa y de la neurodegeneración y no relacionado con la inflamación focal²⁵. Para ello, establecieron una primera fase desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar una discapacidad moderada (definida por una puntuación en la escala de Kurtzke EDSS de 3 como punto de corte) y una segunda fase hasta alcanzar la EDSS 6 (requerimiento de apoyo para la deambulación). Estudiaron más de 2000 pacientes con formas recurrentes y progresivas de EM y encontraron que la duración de la fase 1 o precoz era muy variable (siendo menor en las formas progresivas) y por el contrario, la progresión de la discapacidad en la fase 2 tenía una duración media similar (entre 6 y 9 años) de forma independiente a la duración de la fase 1 (ver Figura 1). Además, en las formas recurrentes, la edad de inicio, el género, el número de brotes

durante los 2 primeros años de evolución y las secuelas del primer brote (EDSS ≥ 2), resultaron factores predictivos independientes de progresión de la discapacidad, pero solo durante la fase 1. Todo ello confirmaba su hipótesis inicial en la que existe una primera fase determinada por la inflamación focal y, una vez se alcanza un determinado nivel de discapacidad moderada, existe un fenómeno amnésico de la enfermedad, siendo la progresión de la discapacidad posteriormente similar en todos los grupos e independiente de la historia clínica previa. Este hecho establece el concepto de “ventana terapéutica de oportunidad” y puede llevar a un planteamiento más agresivo en el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad para retrasar el inicio de la segunda fase.

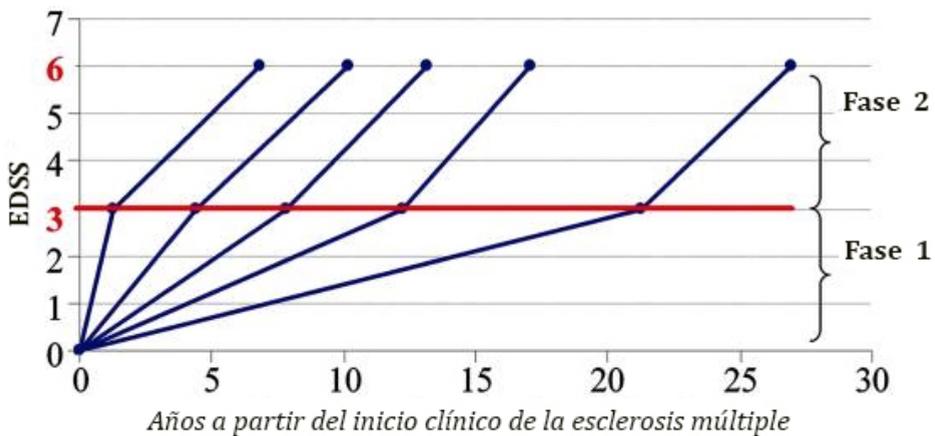


Figura 1

Progresión de la discapacidad en las dos fases de la EM descritas por Leray y cols. En Brain 2010²⁵ (Figura tomada de su artículo). Muestra la progresión de la discapacidad durante la fase 2 (tiempo medio desde EDSS 3 a EDSS 6) en 5 subgrupos definidos según la duración de la fase 1 (tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar la EDSS 3) en los 718 pacientes de su muestra que habían alcanzado la EDSS 6.

Por otra parte, el seguimiento de la historia natural de la EM mediante RM muestra generalmente una débil correlación con la evolución clínica. El origen de esta discrepancia conocida como **disociación clínico-radiológica** es multifactorial y es un reflejo tanto de las limitaciones propias de las escalas de medición clínicas como de los parámetros de la RM convencional para detectar los cambios histopatológicos que se producen de forma difusa. Por otro lado, la medición del volumen lesional con RM a través de secuencias ponderadas en T2, que por su elevada sensibilidad y simplicidad técnica son las más utilizadas en el estudio de la EM, no establece diferencias en función de la localización de las lesiones en áreas más o menos elocuentes, no tiene en cuenta los fenómenos de plasticidad cerebral, ni es capaz de diferenciar las lesiones en función de su sustrato patológico predominante, ya que inflamación, desmielinización, gliosis, y destrucción neuronal se manifiestan igualmente hiperintensas, mientras que estas diferencias confieren una distinta repercusión sobre la función neuronal y, por tanto, sobre la discapacidad. La utilización combinada de técnicas convencionales de RM con otras más novedosas que intentan detectar de forma más específica el daño tisular irreversible, permite aumentar la especificidad de la RM en la caracterización del sustrato lesional, no solo de las placas de EM visibles en las secuencias convencionales, sino también del tejido cerebral de apariencia normal y a su vez, valorar el daño axonal que es el sustrato anatómo-patológico que se ha correlacionado de forma más fuerte con la discapacidad. No obstante, estas técnicas cuantitativas no están todavía estandarizadas ni generalizadas por lo que no se pueden aplicar a la práctica clínica habitual.

Los factores determinantes de la llamada “paradoja clínico-radiológica” en la EM que ya describió Barkhof en 1999²⁶ y que revisó en 2002²⁷ son:

• **Valoración clínica inadecuada:** La EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke es la escala de discapacidad más utilizada en la evaluación de los pacientes con EM²⁸. Su uso está muy extendido entre los neurólogos expertos en EM, por su fácil y rápida aplicación, pues está basada en la exploración neurológica, pero tiene algunas limitaciones: la principal es la elevada importancia que tiene la función motora y la pobre representación de la fatiga y la afectación cognitiva y afectiva que por el contrario condicionan un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. Otras limitaciones son la ausencia de linealidad en su puntuación puesto que a partir de discapacidades moderadas a severas pequeños cambios en la puntuación de la EDSS suponen cambios severos en la autonomía del paciente y por el contrario, en puntuaciones bajas que suponen discapacidad leve, variaciones en medio o un punto no suponen cambios en la discapacidad significativos para el paciente; además, si bien está ampliamente extendida suele haber variaciones interobservador, sobre todo en las puntuaciones bajas, a nivel de discapacidad leve-moderada.

En un intento de realizar una mejor valoración global de los pacientes con EM, se desarrolló otra escala, la escala funcional compuesta o *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) que combina la información obtenida de 3 pruebas: el 25TWT (test de ambulación de los 25 pies), el 9HPT (del inglés, *9-Hole peg test*, que valora la función manual de coordinación y fuerza) y el PASAT (del inglés, *Paced Auditory Serial Addition Test*, que valora la capacidad de atención, concentración y velocidad del pensamiento). Con esta escala, se obtiene una información lineal, cuantitativa y con menos variabilidad interobservador²⁹, si bien requiere más tiempo para llevarla a cabo por lo que es complicado usarla en la práctica clínica habitual, quedando relegado su uso a ensayos clínicos.

- **Falta de especificidad histopatológica con la RM convencional:**

Los esfuerzos en este punto, se deben centrar en desarrollar la forma de detectar y cuantificar el daño axonal (a través de medidas como el contaje de los agujeros negros en T1 y la atrofia cerebral que se han relacionado con el daño axonal y la discapacidad), la alteración difusa de la SBAN y la afectación de la SG cerebral, pues todos estos sustratos patológicos contribuyen a la discapacidad y no son detectables ni cuantificables con la RM convencional.

Por este motivo, además de las técnicas habituales para la detección de las lesiones desmielinizantes, se han desarrollado otras medidas por RM que intentan detectar de forma más específica el sustrato patológico de la enfermedad con el fin de establecer factores pronósticos de la discapacidad a largo plazo. Estas medidas no son viables en la práctica clínica habitual pero sí tienen un interés creciente en los ensayos clínicos de fármacos para la EM. Con secuencias convencionales de RM, se puede obtener la carga lesional en T2 y medidas de atrofia cerebral por volumetría cerebral. En los últimos años se están desarrollando y aplicando técnicas cuantitativas de RM como la difusión, la transferencia de magnetización, la espectroscopia y la RM funcional con resultados prometedores.

- **Disociación cerebro-médula:** como la ME es una estructura pequeña por donde pasan las vías motoras, sensitivas y autonómicas implicadas en la micción y la defecación, es esperable que sea clínicamente elocuente, esto es, que las lesiones de la ME tengan traducción clínica. Pero, sorprendentemente, es muy frecuente encontrar lesiones silentes en la RM medular de pacientes con CIS y EM. Además, la afectación cerebral parece no tener relación con la afectación espinal. Este punto se desarrollará más adelante con detalle.

Por último, **la capacidad de adaptación cortical** del cerebro para mantener su función en pacientes con EM, contribuye también a esta disociación clínico-radiológica.

1.1.7.2. Factores pronósticos.

Debido a esta disociación clínico-radiológica y a la gran variabilidad en la evolución clínica de los pacientes, desde pacientes con formas agresivas que alcanzan grados de discapacidad altos en pocos años³⁰ a pacientes con formas benignas, no progresivas, que se mantienen con discapacidad leve o leve-moderada a pesar de una larga evolución de la enfermedad³¹, se ha intentado establecer posibles factores pronósticos que al inicio de la enfermedad nos puedan dar información sobre el riesgo de discapacidad a medio-largo plazo y en base a ellos, poder establecer estrategias de tratamiento individualizadas. Por desgracia, hasta el momento actual, los resultados en los diferentes estudios son a veces contradictorios y, aunque sí que existen estudios transversales que relacionan la discapacidad con determinados factores, la mayoría de los estudios longitudinales realizados son retrospectivos o prospectivos a corto-medio plazo, habiendo todavía pocos estudios longitudinales prospectivos a largo plazo.

1.1.7.2.a. Factores demográficos y clínicos.

La edad mayor al inicio de los síntomas y el género masculino, pues en los hombres es más frecuente desarrollar formas progresivas³², se han relacionado clásicamente con un peor pronóstico.

La topografía del primer brote también se ha relacionado con la discapacidad: así, la presentación en forma de neuritis óptica confiere un mejor pronóstico con menor riesgo de conversión a EM, si bien esto podría deberse a un menor porcentaje de RM cerebral basal anormal en las NO con respecto a otras topografías³³, y también con menor riesgo de

discapacidad³⁴.

El quedar con secuelas del primer brote y el mayor número de brotes en los dos primeros años de enfermedad, se ha relacionado con un mayor riesgo de progresión de discapacidad.

1.1.7.2.b. Biomarcadores de laboratorio.

Más del 90% de los pacientes con EM presentan un incremento de la síntesis intratecal de IgG cuantitativa (aumento del índice IgG suero/LCR) y/o cualitativamente (presencia de BOC IgG y/o IgM). La detección de BOC en LCR es uno de los criterios de apoyo en el diagnóstico de de EM²² y uno de los factores de riesgo de conversión a EM en los CIS^{34,35}.

Asimismo, la presencia de BOC IgM en LCR, sobre todo las lípido-específicas, se ha relacionado con un curso más agresivo de la enfermedad con más brotes, más discapacidad y peor respuesta al tratamiento inmunomodulador³⁶⁻³⁹. Además, en pacientes con EMPP, la presencia de BOC IgM identificó a pacientes con un curso clínico más agresivo, con un perfil de células B en LCR característico (mayor proporción y mayor número absoluto de células B en LCR) y con un mayor número de células captantes de gadolinio, sugiriendo que estos pacientes podrían ser susceptibles de recibir tratamientos anti-inflamatorios como las formas EMRR⁴⁰.

1.1.7.2.c. Biomarcadores de neuroimagen.

La RM cerebral convencional se ha establecido como la prueba más sensible para el diagnóstico de la EM y es un buen marcador de actividad de la enfermedad, por aparición o crecimiento de las lesiones en T2 y/o por la presencia de lesiones captantes de gadolinio que se relacionan con un mayor riesgo de brotes y son un marcador de mala respuesta al tratamiento modificador de enfermedad, pero estos hallazgos no

muestran buena correlación con la discapacidad. Por este motivo, se ha investigado otros posibles marcadores pronósticos por RM, tanto con técnicas convencionales como con técnicas cuantitativas más novedosas.

Mediante técnicas convencionales de RM, la carga lesional en T2 basal y/o el incremento de la misma en los primeros años de evolución de la enfermedad es el factor que clásicamente se ha relacionado con la predicción de discapacidad⁴¹⁻⁴³. Asimismo, en algunos estudios, la presencia de lesiones infratentoriales^{41,44} y/o espinales^{45,46} al inicio de la enfermedad confiere un peor pronóstico.

El número de lesiones en T2 y el cumplir los criterios de Barkhof-Tintoré (esto es, al menos 3 de los 4 criterios: la presencia de >9 lesiones y/o la presencia de lesiones captantes de gadolinio y la localización de las mismas: infratentorial, yuxtacortical, >2 periventriculares) en la RM cerebral basal en CIS se ha correlacionado de forma significativa en la mayoría de los estudios con la conversión a EM y con el desarrollo de discapacidad^{47,48}.

El número y/o volumen de agujeros negros en T1 al inicio de la enfermedad se ha relacionado con la afectación cognitiva⁴⁹ y la presencia de lesiones corticales en CIS se ha relacionado con el riesgo de conversión a EM, con la severidad de la afectación cognitiva y con la progresión de la discapacidad⁵⁰.

Las medidas de volumetría cerebral, que miden atrofia cerebral global o regional en SB y SG, por lo que sería esperable que tuvieran una relación estrecha con el desarrollo de la discapacidad, muestran solo una correlación leve-moderada en los estudios, lo cual puede deberse a la falta de estandarización de los métodos de medida y a que precisan de análisis de postproceso de la imagen costosos que reducen la reproducibilidad

intra- e interobservador. Así, se ha relacionado la atrofia de SG cerebral al inicio de la enfermedad con la discapacidad y con la afectación cognitiva^{51,52}; en otro estudio, Popescu y cols en representación del grupo MAGNIMS, observaron una correlación potente entre la atrofia central y el mayor cambio en el volumen lesional los dos primeros años de evolución con la discapacidad a los 10 años medida por la EDSS⁵³; y, por el contrario, Enzinger y cols no encontraron asociación entre atrofia cerebral, volumen lesional y ratio de agujeros negros, y la predicción de la discapacidad a 11 años⁵⁴.

En pacientes EMRR en tratamiento inmunomodulador con interferon (IFN), la aparición de nuevas lesiones en T2 y sobre todo, la presencia de lesiones captantes de gadolinio y de brotes clínicos en los dos primeros años de tratamiento, fueron predictores de discapacidad tras un seguimiento medio a 15 años⁵⁵. En relación con esto, un reciente meta-análisis realizado por Sormani y cols basado en más de 13500 pacientes con EMRR de 13 ensayos clínicos⁵⁶ mostró que la atrofia cerebral y las lesiones activas en RM fueron predictores independientes del efecto del tratamiento sobre la progresión de la discapacidad.

Este mismo año, Tintoré y cols analizaron en su cohorte de más de 1000 CIS seguidos de forma prospectiva durante una media de casi 7 años, los posibles factores pronósticos de conversión a EM y progresión de la discapacidad estableciendo como factores de alto impacto el número de lesiones en RM basal (>9 lesiones); de medio impacto, la presencia de BOC en LCR; y de bajo impacto, la edad más joven que confiere mayor riesgo de conversión a EM y menor riesgo de desarrollar discapacidad. En un análisis por subgrupos, la presencia de lesiones espinales se asoció a un mayor riesgo de conversión a EM y de mayor discapacidad. El inicio de tratamiento modificador de la enfermedad tras CIS, aunque no era uno de los objetivos primarios del estudio, se relacionó con un menor

riesgo de conversión a EM y de progresión de discapacidad³⁴.

1.2. La médula espinal en la Esclerosis Múltiple.

1.2.1. Recuerdo anatómico.

La médula espinal (ME) es la parte del SNC que se encuentra en el canal raquídeo o vertebral, ocupando el espacio desde el agujero occipital hasta el borde inferior de la primera vértebra lumbar (L1). Su aspecto externo es blanquecino por las fibras nerviosas mielinizadas y su forma es cilíndrica con engrosamientos fusiformes correspondientes a la inervación de las extremidades, a nivel cervical y lumbar. En su porción caudal termina en el cono medular observándose distalmente la cola de caballo y el *filum terminale*. La ME está rodeada por las leptomeninges (piamadre y aracnoides). El LCR que rodea a la ME en el espacio subaracnoideo le proporciona protección adicional. En el corte transversal de la ME (ver Figura 2) se observa en el centro, el conducto endimario, y alrededor del mismo, en forma de alas de mariposa, la sustancia gris (SG), rodeada a su vez, por una cobertura externa de sustancia blanca (SB). En la SG se observan básicamente las astas anteriores (función motora) y posteriores (función sensitiva), unidas por una delgada comisura gris que contiene el conducto endimario. La columna intermediolateral que hay desde la primera vértebra dorsal (D1) hasta la segunda lumbar (L2) contiene las neuronas simpáticas preganglionares, y entre la 2ª y 4ª vértebras sacras (S2-S4), las neuronas parasimpáticas preganglionares. La SB está formada por haces ascendentes sensitivos y descendentes motores. Con fines descriptivos la SB se divide en cordones o tractos anteriores, laterales y posteriores. Las fibras sensitivas que conducen la sensibilidad epicrítica, palestésica y posicional, una vez que penetran en la ME, ascienden directamente con organización somatotópica por los cordones posteriores ipsilaterales. Las que conducen el tacto grosero y la sensibilidad termoalgésica entran por las raíces posteriores, sinaptan en el asta posterior de la SG ipsilateral, y el axón de la segunda neurona

se decusa por delante del centro medular ascendiendo con organización somatotópica por los haces espinotalámicos ventrales y laterales contralaterales. Los haces espinocerebelosos ventral y lateral contienen fibras situadas en la periferia de los cordones medulares anterior y lateral, respectivamente, que ascienden hasta el cerebelo y conducen información propioceptiva. Las fibras motoras descendentes piramidales o corticoespinales, procedentes del córtex motor, se decusan en el bulbo y continúan por el fascículo corticoespinal lateral; existe una pequeña proporción de estas fibras que no se decusan y descienden directamente por el haz corticoespinal ventral. Las fibras extrapiramidales descienden por los fascículos rubroespinal, reticuloespinal, olivoespinal, vestibuloespinal y tectoespinal. Por su parte, los sistemas autonómicos simpático dorsolumbar y parasimpático caudal o sacro están implicados en la micción, la defecación y la función sexual, las cuales tienen una base anatomofisiológica muy compleja en la que intervienen también centros supramedulares del córtex motor frontal y de mesencéfalo y protuberancia, con sus conexiones corticoespinales y reticuloespinales facilitadoras o inhibitorias, fibras aferentes sensitivas y fibras eferentes motoras voluntarias o somáticas. La ME recibe vascularización de 3 pequeñas arterias: las 2 espinales posteriores (que irrigan el tercio posterior) y la espinal anterior (que irriga los 2 tercios anteriores de la ME), que recorren la médula longitudinalmente y están reforzadas por pequeñas arterias segmentarias. Existen además arterias nutricias adicionales, siendo la más importante la de Adamkiewicz, que se origina en la aorta en los niveles vertebrales dorsales inferiores o lumbares superiores e irriga desde la región torácica media hasta el ensanchamiento medular lumbar.

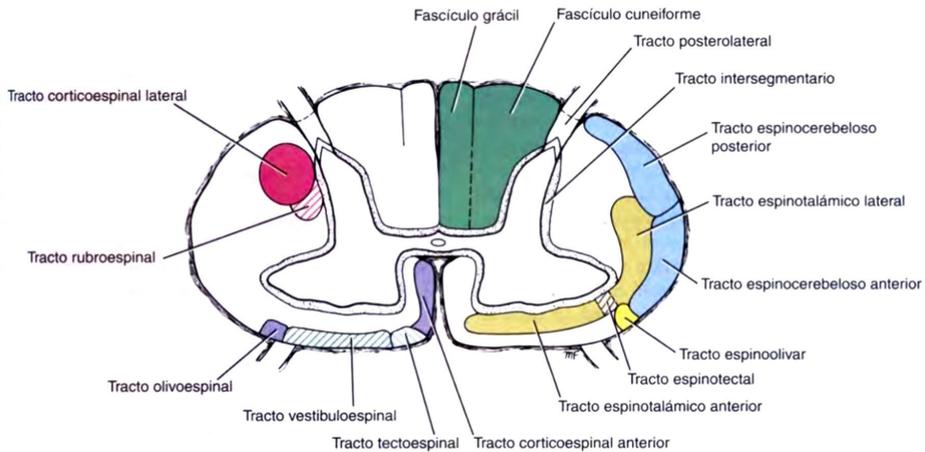


Figura 2

Corte transversal de la ME a nivel cervical medio. Muestra la disposición general de los tractos ascendentes a la derecha y de los tractos descendentes a la izquierda. Tomado del tratado de Neuroanatomía Clínica. RS Snell. 6ª edición (2006). Editorial Médica Panamericana.

1.2.2. Afectación clínica medular en la EM.

1.2.2.1. Mielitis transversa aguda.

Es la primera manifestación de la EM en el 40% de los casos. Es una mielitis transversa aguda parcial o incompleta, habitualmente con alteraciones de distribución asimétrica. El cuadro clínico se instaura en días y consiste en cualquier combinación de síntomas sensitivos y motores, con o sin disfunción esfinteriana asociada. En general, predominan los síntomas sensitivos sobre los motores; la afectación motora suele ser leve o moderada, aunque son frecuentes los signos de afectación piramidal, incluso en ausencia de debilidad. Los trastornos esfinterianos son habitualmente leves en la fase aguda.

El perfil clínico y las exploraciones complementarias de laboratorio (suero y LCR), la RM cerebral y las características de la(s) lesión(es) en la RM medular son fundamentales para establecer un diagnóstico de probabilidad (ver Figura 3).

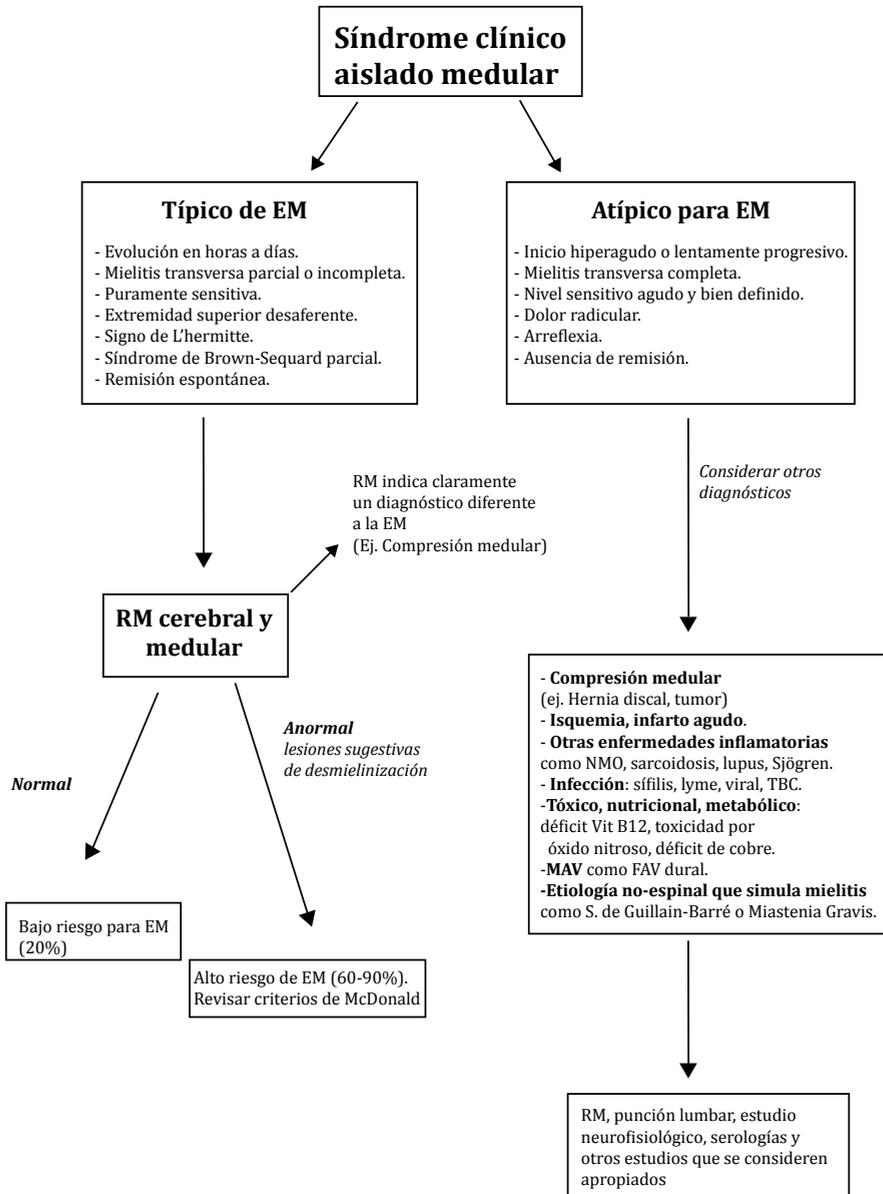


Figura 3
 Diagnóstico diferencial en los síndromes clínicos aislados medulares (mielitis transversas).
 Traducido de Miller et al Mult Scler 2008⁵⁷.

El **diagnóstico diferencial** ante una mielitis transversa aguda incluye múltiples etiologías⁵⁷⁻⁶⁰. Entre ellas, destacan las enfermedades autoinmunes sistémicas con afectación de SNC como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el Síndrome de Sjogren, el Síndrome antifosfolípido, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, mielopatías de origen metabólico como el déficit de cobre (más progresiva) o de vitamina B12 (degeneración combinada subaguda de la ME), infecciones (como TBC, VIH, HTLV-1, Lyme y mycoplasma), mielitis postinfecciosa (por VEB, CMV, VHS, VVZ), encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), postvacunal, postradioterapia, tumores intramedulares o patología discal/vertebral compresiva medular, de origen paraneoplásico, fístulas arterio-venosas (FAV) durales espinales e isquemia espinal. La neuromielitis óptica (NMO) merece mención en un punto aparte.

1.2.2.2. Neuromielitis óptica (NMO):

La NMO es una enfermedad inflamatoria desmielinizante idiopática (EIDI) que afecta de forma preferente a los nervios ópticos y a la médula espinal. La descripción original de la NMO corresponde a Eugene Devic en 1894⁶¹. Durante más de 100 años se consideró una variante rara de la EM. En 2004, Lennon y cols de la Clínica Mayo, descubrieron un nuevo biomarcador para la NMO⁶², un autoanticuerpo (autoAc) denominado IgG-NMO o anti-acuaporina-4 (AQP4), el canal de agua más frecuente del SNC, que tenía una sensibilidad del 73% y una especificidad del 91% para la NMO según los criterios diagnósticos establecidos previamente por Wingerchuk en 1999. Su descubrimiento llevó a la revisión de los mismos en 2006⁶³, perfilándose la NMO y los trastornos del espectro NMO como una entidad independiente de la EM con una etiopatogenia diferente y unas características clínicas, radiológicas y serológicas diferenciadas.

En el 80% de los casos, se trata de una enfermedad recurrente y cursa

en forma de brotes graves de neuritis y/o mielitis transversas agudas longitudinalmente extensas (LETM), que pueden producirse de forma secuencial, aislada o simultánea (esto último en alrededor de un 10% de los casos)⁶⁴. Se distinguen de la EM porque la recuperación de los brotes suele ser incompleta a pesar del tratamiento, dejando secuelas importantes como una disminución severa de la agudeza visual y/o déficits sensitivo-motores graves en extremidades. La discapacidad está relacionada con las secuelas de los ataques y es raro un curso secundariamente progresivo⁶⁵, más típico de la EM. En un 15-32% de los pacientes según las series, aparecen síntomas de afectación de tronco-encéfalo y/o de afectación hipotalámica, áreas donde predomina la acuaporina 4^{66,67}. Las formas aisladas de NO o mielitis y las formas clínicas atípicas con Ac anti-AQP4+ se conocen como **trastornos del espectro NMO (NMOSD)**.

Entre un 20-30% de los pacientes con sospecha de NMO son seronegativos, por lo se ha investigado la presencia de otros posibles biomarcadores. Recientemente, se ha descrito la probable relación entre otro autoanticuerpo con la NMO seronegativa: los **Ac anti-MOG**. Estos autoAc resultan positivos en el 20% de las “*NMO seronegativas*” y, según las diferentes series reportadas recientemente, parece que distinguen un fenotipo más benigno de la NMO, de predominio en hombres, más frecuentemente monofásico o con menos recurrencias. Clínicamente, presentan una mayor frecuencia de neuritis ópticas que mielitis y con frecuencia son bilaterales, las mielitis suelen tener una distribución más caudal que las NMO con Ac antiAQP4+ y existe una mejor recuperación de los brotes⁶⁸⁻⁷⁰. No obstante, hay que tener precaución todavía a la hora de interpretar la presencia de estos autoAc como un nuevo fenotipo de NMO por los siguientes motivos: 1) el método de detección de los mismos es complejo y no está bien estandarizado⁷¹; 2) la presencia de estos autoAc se había relacionado previamente con ADEM y EM pediátrica y

su persistencia con riesgo de conversión a EM en niños; 3) los niveles de los Ac pueden ser fluctuantes en el tiempo en los pacientes; 4) no está claro el carácter patogénico de estos Ac; y 5) se ha descrito algún caso con coexistencia de Ac antiAQP4 y antiMOG^{70,72}.

La RM cerebral en la NMO es con más frecuencia normal al inicio de los síntomas que en la EM, si bien se ha documentado alteraciones de SB cerebral inespecíficas en la mitad de los casos en los primeros 6 meses de evolución⁷³ y esta frecuencia aumenta con la evolución de la enfermedad siendo detectables hasta en el 82% de los pacientes^{74,75}. Aunque la afectación cerebral más frecuentemente encontrada son las lesiones de SB profunda y subcortical inespecíficas en T2 y FLAIR, existe una serie de localizaciones y apariencias características de los NMOSD⁷⁵⁻⁷⁸: 1) distribución típica en áreas de elevada expresión de AQP4 (tálamo, hipotálamo, periacueductal); 2) lesiones bulbares por extensión de las LETM; 3) lesiones confluentes extensas bihemisféricas; 4) afectación de cuerpo calloso de forma diferente a la EM con lesiones agudas edematosas, con un patrón en mármol, que a veces ocupan todo el grosor del esplenio; en fase crónica se reducen de tamaño o incluso pueden desaparecer, pero es también frecuente que dejen atrofia o cambios quísticos en el cuerpo calloso; no son ovoideas ni presentan la distribución típica de la EM en dedos de Dawson; 5) en brotes, pueden captar lesiones cerebrales y se ha descrito una forma de captación característica de NMO: “*cloud-like enhancement*”⁷⁹; 6) ausencia de lesiones corticales en la NMO⁸⁰ que corrobora la ausencia de desmielinización cortical en NMO observada en estudios histopatológicos postmortem⁸¹; y 7) en aproximadamente un 10% de los pacientes con NMOSD, la afectación cerebral es sugestiva de EM, lo cual puede dificultar el diagnóstico.

Las características de la RM medular en las NMO las comentaremos más adelante.

1.2.2.3. Mielopatía progresiva:

En las formas progresivas de EM, tanto de inicio como secundariamente progresivas, la sintomatología predominante es la de un síndrome medular progresivo con afectación paretoespástica de predominio en miembros inferiores (MMII) y, además, a lo largo de la evolución de la enfermedad en cualquiera de sus formas clínicas, es frecuente la aparición de signos objetivos en la exploración neurológica de afectación medular.

1.2.3. Afectación medular silente.

Como la ME es una estructura pequeña por donde pasan las vías motoras y sensitivas de las extremidades, y con menor capacidad de reserva funcional que a nivel cerebral, es esperable que sea “clínicamente elocuente”, es decir, que su afectación patológica tenga traducción clínica. Pero en la EM, y como factor que contribuye a la disociación clínico-radiológica en esta enfermedad, es frecuente encontrar lesiones silentes en RM medular^{20,45,46,82-84}. No obstante, la presencia de lesiones medulares silentes o asintomáticas observadas por RM medular sí tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas que veremos más adelante.

1.2.4. Caracterización de la afectación medular en la EM por RM.

1.2.4.1. Frecuencia de presentación:

En la mayoría de de los pacientes con EM pueden detectarse lesiones en RM espinal con frecuencias según estudios de 74-92%⁸⁴⁻⁸⁹.

1.2.4.2. Localización de las lesiones en ME:

Suele afectarse la región cervical en la mayoría de los casos y la región dorsal en segundo lugar^{84,86,90}. Así, en su estudio, Hua y cols, observaron una frecuencia de afectación cervical en el 83% de los casos, sobre todo en los segmentos vertebrales entre C2 y C5, y afectación dorsal en el 68%; además, observaron que las lesiones tienden a colocalizarse, es

decir, que cuando hay afectación cervical, sea focal o difusa, existe un incremento del riesgo de tener también afectación dorsal⁹⁰.

Esto se puede justificar simplemente desde un punto de vista anatómico, pues la ME cervical es de mayor tamaño y contiene más mielina que la dorsal, por lo que es lógico pensar que su afectación sea más frecuente en la EM.

Por otra parte, la ME dorsal es más susceptible a los artefactos de movimiento en la adquisición de RM.

Por tanto, como las lesiones en región dorsal pueden predecirse por el grado de afectación cervical en pacientes con EM, con el fin de reducir costes económicos y de tiempo de adquisición de la imagen y reducir la posibilidad de artefactos de movimiento, se puede restringir el estudio de la afectación medular en la EM por RM a la región cervical únicamente.

1.2.4.3. Tipos de afectación y características de las lesiones:

Desde los primeros estudios de RM en secuencias ponderadas en T2, se describieron diferentes tipos de afectación medular en la EM: atrofia medular, lesiones desmielinizantes focales y lesiones difusas.

Las **lesiones focales** son áreas bien delimitadas de elevada intensidad de señal en secuencias ponderadas en T2 y las **alteraciones difusas** son áreas pobremente definidas de aumento intermedio de señal mayor que el del LCR en la ME que se ven mal en T2^{85,87}.

Las lesiones focales suelen ser pequeñas y localizarse en la periferia de la médula espinal, especialmente en cordones posteriores y región lateral, y no suelen extenderse más de dos segmentos vertebrales contiguos en cortes sagitales ni afectar a más del 50% del área transversa

de la ME^{89,91}. Pueden ser únicas o múltiples con un número medio de lesiones por paciente según diferentes estudios entre 2 y 3^{84,86,89}. En estudios axiales a 3T se observa que las lesiones no se restringen a los tractos de SB sino que se extienden también por la SG central^{86,92}. Las lesiones focales pueden mostrar edema insuflando ligeramente la ME y captar contraste en fase aguda, siendo raro encontrar lesiones espinales captantes silentes⁹³. Es extremadamente atípico que estas lesiones aparezcan como lesiones hipointensas en T1, lo cual es más propio de las mielitis longitudinalmente extensas (LETM) de la NMO.

Las alteraciones difusas medulares fueron descritas por Lycklama à Nijeholt y cols en 1997⁸⁷ como una alteración de señal hiperintensa intermedia, mayor que el LCR, en secuencias T2 y DP que afectaba a varios segmentos vertebrales o incluso extenderse por toda la ME y que podía o no asociar lesiones focales (patrón medular difuso o patrón medular nódulo-difuso). En su estudio, encontró una frecuencia de afectación difusa medular del 43% de los casos (solo difusa en un 13% y nódulo-difusa en un 30%) y esta afectación difusa se relacionó con formas progresivas de la EM (tanto EMPP como EMSP) y con una mayor discapacidad física medida por la EDSS. Estos hallazgos se confirmaron en estudios posteriores por su propio grupo con una frecuencia de afectación difusa medular en el 21% de las EMRR, 31% de las EMSP y 61% de las EMPP⁹⁴ siendo la frecuencia reportada por otros centros menor, aunque también la relacionan con formas progresivas de la enfermedad. Así, por ejemplo, Bot y cols en un estudio de pacientes con EM precoces⁸⁴ detectó alteraciones difusas de señal medular en un 5.7% de los casos; Weier y cols⁸⁶ encontraron alteraciones difusas medulares en el 15% de sus pacientes (solas o asociadas a lesiones focales) con una media de 10 segmentos vertebrales de extensión; Lukas C y cols⁸⁹ observaron alteraciones difusas medulares en el 14.5% de sus pacientes y Hua y cols⁹⁰ en el 18-19% de las regiones cervical y dorsal de la ME

respectivamente, siendo la alteración difusa de señal a nivel cervical altamente predictiva de afectación dorsal, focal o difusa. Por nuestra parte, hemos podido observar en nuestros pacientes que existe una relación entre la aparición de un patrón de afectación medular cervical difusa en las secuencias T2 sagitales de RM durante los primeros años de la enfermedad y el desarrollo de discapacidad⁹⁵.

La carga lesional espinal tanto por afectación focal y/o difusa es mayor en formas progresivas de EM, ya sea EMPP o EMSP, que en formas recurrentes^{87-89,94}.

1.2.4.4. RM medular en la NMO:

La RM medular en la NMO suele ser característica, mostrando lesiones longitudinalmente extensas en secuencias T2 sagitales (LETM), de al menos 3 cuerpos vertebrales⁶³ y de predominio en la sustancia gris central en cortes axiales⁹⁶, ocupando la mayor parte del área transversal de la médula. Afecta principalmente a las regiones cervical y torácica. En la fase de mielitis aguda, la LETM suele aparecer edematosa e insuflante en T² y mostrar una hipodensidad central en T1 que predomina en regiones torácicas con una captación de contraste abigarrada que puede durar de días a incluso meses⁶⁶. Se ha descrito también en cortes axiales en T2, lesiones brillantes (muy hiperintensas) puntiformes-granulares conocidas como “bright spotty lesions” que son altamente específicas de NMO⁹⁷. Las lesiones espinales pueden extenderse al bulbo, lo cual tiene valor altamente predictivo de NMO⁷⁶.

Tras el tratamiento de la mielitis con esteroides y durante el seguimiento, es frecuente que la LETM en NMO se fragmente en múltiples lesiones cortas^{78,98}. Pero además, se ha descrito mielitis cortas (de <3 segmentos vertebrales) como primera mielitis de una NMOSD hasta en el 14% de los pacientes⁹⁹; de ellos, el 92% sufrieron después una LETM.

Por tanto, una mielitis corta no debe descartar la posibilidad de una NMO, sobretodo, si presenta rasgos atípicos para una EM (como edad más mayor, espasmos tónicos, historia previa de NO severa o bilateral, ausencia de BOC en LCR, RM cerebral atípica para EM y RM espinal con lesión central en cortes axiales e hipointensas en T1).

En fases crónicas, suele quedar atrofia medular evidente en las áreas afectas con cavitaciones en T1¹⁰⁰.

Al contrario que en la EM, donde es frecuente encontrar en la mayoría de los pacientes lesiones espinales asintomáticas, en pacientes con NMOSD que no han sufrido mielitis, no se observa afectación medular⁷⁶.

Aunque es característico de la NMO, la presencia de LETM no es exclusiva de ella y puede verse en otras enfermedades ya comentadas antes en el diagnóstico diferencial de las mielitis transversas⁵⁸. Cabe destacar que la presencia de alteraciones difusas de señal en la EM es una de las posibles alternativas diagnósticas a tener en cuenta, sobretodo en fases crónicas de la NMO. Además, en la población asiática, predomina una forma de EM denominada EM óptico-espinal (EMOE) sobre la EM convencional. La EMOE se caracteriza por una mayor edad al inicio, por un mayor predominio de mujeres y una mayor EDSS que la EM convencional; en ella, es también más frecuente encontrar LETM¹⁰¹. Como el concepto de EMOE es más antiguo y únicamente describe un fenotipo clínico, con el descubrimiento de los Ac antiAQP4, sobre la mitad de los pacientes con EMOE y LETM tenían Ac antiAQP4+¹⁰² y, dado que la ratio NMO/EM es mucho mayor en Japón que en los países occidentales^{64,66}, existe controversia entre si se podría incluir la EMOE en la NMO o considerarla una entidad intermedia entre la EM clásica y la NMO.

1.2.5. Anatomía patológica de la afectación medular en la EM.

Los estudios que correlacionan los cambios histopatológicos en la ME con los hallazgos de RM sugieren que la RM medular convencional es principalmente sensible para detectar desmielinización.

En consonancia con la afectación medular detectada por RM, en estudios histopatológicos, las **lesiones focales espinales** en secciones transversas están localizadas alrededor de las vénulas, principalmente en las columnas posteriores y laterales adyacentes al espacio subaracnoideo y se pueden extender a la sustancia gris^{103,104}. La ME cervical es la más gravemente afectada, con más placas activas, es decir, con más inflamación y con un claro gradiente de mayor pérdida axonal en la ME cervical¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Las lesiones focales espinales por RM se corresponden con desmielinización marcada^{108,109}. Además de inflamación, gliosis reactiva y desmielinización en las lesiones espinales, se encuentra pérdida axonal y degeneración walleriana¹¹⁰.

No solo se observa desmielinización de los tractos de SB medulares, sino que la **desmielinización de la SG** en la ME es muy común. Estudios con RM de alto campo postmortem y estudios histopatológicos, han demostrado una afectación también a nivel de la SG central, con la presencia tanto de lesiones focales desmielinizantes en la SG central solo, como de lesiones desmielinizantes en la SB que se extienden a la SG^{104,108,111,112}. Los efectos funcionales de la afectación de los tractos de SB son claros, pero la repercusión de la lesión espinal de SG es incierta.

La importancia del **daño tisular difuso** en la ME que se puede observar por RM es especialmente relevante en las formas progresivas y se ha relacionado con una mayor discapacidad. En estudios histopatológicos se sugiere que la afectación medular difusa se debe parcialmente a la desmielinización focal de la SB y a una afectación difusa del tejido a

consecuencia de la disminución de la densidad axonal como resultado de la degeneración walleriana retrógrada o anterógrada, la actividad inflamatoria desmielinizante y la neurodegeneración por una axonopatía difusa subyacente^{109,113}.

Se ha observado poca repercusión de las lesiones focales espinales en los cambios difusos de la ME aparentemente normal (NASC) y la atrofia espinal^{107,114}. El daño axonal difuso se ha relacionado en un estudio histopatológico con procesos de inflamación meníngea y microglía activada¹¹⁵.

La **pérdida axonal** ocurre extensamente con una reducción de un 46% de la densidad axonal en la NASC y que se incrementa hasta un 59% en las lesiones focales espinales^{112,116}. En contraste con la desmielinización, los cambios axonales no se correlacionan con los hallazgos de alteración de señal medular en RM, parece que ocurren de forma independiente a la desmielinización^{111,112,116}, y también con independencia del daño cerebral¹⁰⁵.

La **pérdida neuronal** ocurre también de forma significativa en la ME de los pacientes. Gilmore y cols¹⁰³ en un estudio postmortem observaron que la pérdida neuronal en la ME, sobre todo de las motoneuronas, estaba relacionada de forma predominante con las placas focales de SG mientras que la pérdida de las interneuronas ocurría tanto en áreas mielinizadas como desmielinizadas.

La **atrofia espinal** puede deberse a la destrucción de tejido en las lesiones focales, pero sobre todo, al daño tisular difuso (daño axonal y desmielinización) y a la pérdida neuronal¹⁰⁷. Estudios previos histopatológicos sobre atrofia espinal de SB y SG obtienen resultados dispares: Bjartmar y cols¹¹⁷ encontraron una reducción similar de SG y

SB en EM progresivas de larga evolución (con tendencia a mayor pérdida de SG) y Gilmore y cols¹¹⁸ encontraron una pérdida significativa de SB sin pérdida de SG.

1.2.6. Hallazgos de laboratorio relacionados con la afectación medular de la EM.

En un CIS medular, además de las características clínicas, puede ayudar al diagnóstico diferencial, la presencia de BOC en LCR, que apoya la EM y la detección de Ac anti-AQP4+, que es específica de NMO.

En su estudio histopatológico postmortem, DeLuca y cols observaron que ser portador del alelo HLA-DRB1*15 influía significativamente en el grado de desmielinización e inflamación detectadas microscópicamente a lo largo de la ME e indirectamente contribuía a la pérdida axonal tracto-específica, longitud dependiente y tamaño-selectiva¹⁰⁶, de forma que en estos pacientes, la ME cervical estaba más severamente afectada, con placas de mayor tamaño y más activas (es decir, con más inflamación y un mayor grado de desmielinización). Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos: Sombekke y cols¹¹⁹ encontraron una relación entre la carga lesional medular en T2 (medida por número de lesiones focales y extensión de segmentos vertebrales) y ser portador del alelo HLA-DRB1*15; por su parte, Qiu y cols¹²⁰ encontraron una relación entre ser portador del alelo HLA-DRB1*15 y un patrón medular de afectación difuso, y una mayor discapacidad. Así pues, este haplotipo puede jugar un papel importante en determinar la severidad y grado de extensión de la afectación espinal en la EM.

1.2.7. Resonancia medular en la EM.

La RM medular o espinal (RM-ME) fue aplicada a la EM por primera vez por Kidd y Thorpe en 1993^{121,122} y es la exploración complementaria más sensible para la detección de la afectación medular en la EM, a pesar

de las dificultades técnicas que conlleva la adquisición de la imagen de la ME y de la falta de correlación entre patología y clínica propias de esta enfermedad.

1.2.7.1. Problemas técnicos.

Tanto en el seguimiento clínico como en los estudios de investigación en EM, la RM espinal se usa menos frecuentemente que la cerebral, probablemente debido a los problemas técnicos inherentes de esta pequeña estructura móvil.

La ME es una estructura larga (tiene una longitud media en adultos humanos de 45cm), estrecha, pues el área transversal de la ME en un adulto sano es aproximadamente 80-90mm² a nivel del disco intervertebral C2^{110,123} y móvil, pues el LCR que la rodea fluye en dirección craneocaudal con cada latido cardíaco. Además, está rodeada por un área proporcionalmente mucho mayor que ella de hueso, grasa y LCR creándose un campo magnético heterogéneo con sustancias de diferente susceptibilidad magnética pudiendo producirse alteraciones de señal (“ruido de señal” y artefactos de “volumen parcial” cuando tejidos de diferentes propiedades son incluidos en el mismo vóxel, por lo que la señal en ese vóxel será el promedio de los mismos). Por último, la adquisición de la imagen espinal puede verse afectada por artefactos relacionados con los movimientos del paciente así como el movimiento fisiológico de estructuras cercanas como el causado por el latido cardíaco y la respiración¹²⁴.

1.2.7.2. Mejoras en las técnicas de adquisición de la imagen¹²⁴ .

Respecto al problema del campo magnético heterogéneo que rodea a la ME, la calidad de la imagen se puede optimizar con la elección de una secuencia de pulso: eco-gradiente (EG) o spin-echo (SE).

En lo referente a las pequeñas dimensiones del área transversal de la ME, para poder detectar bien los detalles anatómicos se requiere una resolución espacial en plano de 1mm x 1mm y cortes relativamente finos (espesor de 1-2mm), que puede obtenerse con una adquisición de la imagen en el plano axial, pero se necesitan muchos cortes para ver el conjunto de la ME y esto supone un tiempo excesivo de RM. La alternativa de usar cortes sagitales tiene la ventaja de las pequeñas dimensiones de la ME en este plano (es fina, larga y estrecha).

El movimiento fisiológico de la propia ME dentro del canal espinal debido al flujo del LCR que la rodea, y también, el leve movimiento periódico secundario al latido cardíaco y a la respiración, se puede reducir o incluso eliminar sincronizando la adquisición con el ciclo cardíaco y respiratorio (conocido como “gating”). El problema es que este método requiere aumentar el tiempo de adquisición de la imagen y puede derivar en tiempos de repetición (TR) variables.

Así mismo, aumentar la fuerza del campo magnético a 3 Teslas (3T) puede mejorar la calidad de la imagen, especialmente el contraste espacial, y reducir los artefactos de señal y de movimiento, con tiempos de adquisición similares; pero puede ser más sensible a los artefactos puesto que en campos magnéticos mayores, hay una susceptibilidad a los efectos T2 incrementada que puede resultar en una pérdida de la intensidad de señal y distorsión de la imagen. El uso de bandas de saturación espacial (en inglés, “spatial presaturation slabs”), secuencias rápidas de adquisición de la imagen (por ejemplo, fast spin-echo: FSE) y de bobinas orientables espacialmente (en inglés, “phased array coils”), permite una adquisición de imagen más rápida y reduce la posibilidad de estos artefactos¹²⁵.

1.2.7.3. Técnicas convencionales en RM espinal.

Las lesiones focales y difusas de la médula espinal en la EM se pueden ver como hiperintensidades de señal en secuencias T2 sagitales. Como en la secuencia de adquisición rápida T2-FSE sagital a veces no se aprecia bien las alteraciones de señal, en los últimos años se ha desarrollado nuevas secuencias de adquisición de la imagen para intentar mejorar la detección de lesiones: FFE (del inglés, fast-field-echo), PD (del inglés, proton-density), STIR (del inglés, short-tau inversion-recovery) y DIR (del inglés, double inversion-recovery). A diferencia de los estudios de RM cerebral en la EM donde existen protocolos de imagen bastante generalizados, no hay consenso sobre las secuencias óptimas que deben usarse en RM medular para la detección de lesiones focales y alteraciones difusas de señal.

La adquisición de imagen en el plano axial puede mejorar la detección de lesiones espinales focales en la EM, pero supone incrementar de forma significativa el tiempo de estudio. Así, se han usado secuencias axiales de fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) en 3D (3-dimensiones), de transferencia de magnetización (TM) y PSIR (del inglés, phase-sensitive inversion recovery) a nivel de ME cervical superior (C2-C3 ó C2-C5), para reducir el tiempo de adquisición, aumentando la sensibilidad en la detección de lesiones espinales focales de EM. Pero las secuencias axiales tienen como desventajas que no se detectan las alteraciones difusas de señal, que se estudia una región pequeña de la ME (si bien es la que concentra en frecuencia la mayor carga lesional) y, que, además, secuencias como la TM y el PSIR no están disponibles en la mayoría de los centros^{86,125}.

La combinación de adquisiciones axiales y sagitales en el estudio de RM-ME mejora la detección de lesiones espinales en la EM⁸⁶.

1.2.7.4. Papel diagnóstico de la RM medular en la EM.

La presencia de lesiones focales espinales está incluida en los **criterios diagnósticos actuales de EM** de McDonald revisados en 2010 porque puede usarse para demostrar diseminación espacial (DIS)²². Por otra parte, las lesiones espinales no suelen usarse para demostrar la diseminación en tiempo (DIT) porque la RM medular es mucho menos útil para la detección de actividad por imagen (captación de gadolinio y/o detección de nuevas lesiones) que la RM cerebral¹²¹.

En un 30-40% de los **CIS** se detectan lesiones focales espinales silentes y este hallazgo se ha establecido como un factor de riesgo de conversión a EM^{46,47,82-84}. Es más, también en un tercio de los **RIS** se detectan lesiones espinales y este hallazgo tiene una fuerte correlación con la conversión clínica a CIS o EMPP, independientemente de la carga lesional cerebral²⁰. Por ello, pacientes con CIS se benefician del estudio de resonancia espinal aunque no tengan síntomas de afectación medular, especialmente si no cumplen criterios de DIS por McDonald; si bien, no es necesario administrar gadolinio en la adquisición de imagen medular puesto que la detección de lesiones captantes solo en médula es poco rentable desde el punto de vista diagnóstico, aumenta el tiempo de resonancia y encarece el estudio.

Por otra parte, en pacientes con clínica de **mielitis** parcial aguda sugestiva de EM (CIS medular) y en pacientes que inician sintomatología progresiva medular que haga sospechar una EM primaria progresiva, la RM espinal no solo ayuda a confirmar el diagnóstico, sino también a excluir diagnósticos alternativos. También al contrario, si la sospecha es de un origen no inflamatorio de la mielopatía, como una mielopatía compresiva, la RM espinal confirmará la sospecha clínica⁵⁷.

También se debe realizar RM espinal a pacientes con **CIS sin un diagnóstico claro** porque tengan una RM cerebral normal o atípica para EM o con hallazgos inespecíficos (alteraciones de SB focales relacionadas con la edad o con migraña), puesto que a diferencia del cerebro, el hallazgo de lesiones espinales incidentales sugestivas de EM en otras enfermedades es raro⁸⁵.

Quitando los supuestos anteriores en los que es mandatorio incluir el estudio de RM medular en el protocolo diagnóstico inicial, no existe consenso entre expertos en si debe realizarse RM espinal de forma rutinaria a todos los CIS (a favor: Barkhof F¹²⁷ y en contra, argumentando todavía dificultades técnicas y que la presencia de lesiones espinales como predictor de discapacidad requiere investigaciones futuras, Rovira A¹²⁸).

En las formas **progresivas primarias** de EM, en las que la afectación medular suele ser predominante, es frecuente encontrar lesiones focales en la ME y/o alteraciones difusas de señal medular.

1.2.7.5. Valor pronóstico de la RM medular convencional en la EM.

La presencia de lesiones espinales se ha relacionado con el desarrollo de discapacidad en todas las formas clínicas de EM: así, en un estudio de seguimiento medio de 6 años en pacientes con CIS, la presencia de lesiones espinales fue el único predictor de discapacidad en pacientes que convertían a EM⁴⁵ y en otro estudio longitudinal en pacientes con EM que debutaron con mielitis, un alto número de lesiones espinales en la RM basal predijo un peor pronóstico y un mayor número de brotes¹²⁹.

1.2.8. Paradoja clínico-radiológica en la afectación medular de la EM.

Aunque sea tan frecuente encontrar alteraciones en la RM espinal, la correlación entre la carga lesional espinal y la situación clínica de los pacientes en los estudios realizados durante casi 20 años ha sido modesta^{94,122}. Cabría esperar que las lesiones detectadas en una estructura como la ME por donde pasan las vías sensitivas y motoras fueran sintomáticas y deberían tener una fuerte correlación con la discapacidad en los pacientes. Como se ha mencionado anteriormente con la afectación cerebral en la EM, una serie de factores puede contribuir a esta correlación menor de lo esperada entre carga lesional espinal y discapacidad física.

Primero, las técnicas convencionales de RM medular tienen una baja sensibilidad a la hora de detectar en la ME los cambios patológicos asociados a la EM¹¹⁶.

Segundo, aunque es esperable que exista una interrelación entre la afectación cerebral y medular en los pacientes con EM puesto que se trata de una misma enfermedad que afecta a todo el SNC, parece que las alteraciones en cerebro y ME en la EM suceden de forma independiente, llevando al concepto de **Disociación entre cerebro y ME**:

DeLuca y cols en su estudio anatomopatológico no encontraron relación entre la carga lesional cerebral y el daño axonal en los tractos espinales¹⁰⁵.

En la mayoría de estudios sobre atrofia espinal, en los que el objetivo principal del estudio es valorar la relación entre ésta con la discapacidad, se realizan también medidas de la afectación cerebral en la EM, como la carga lesional cerebral en T2 (más usada en estudios antiguos) y las

medidas de volumetría cerebral (más utilizadas en estudios recientes), puesto que el daño cerebral podría actuar como factor de confusión determinante de discapacidad, no encontrando habitualmente relación o solo una débil correlación entre las medidas cerebrales y la atrofia espinal.

Así por ejemplo, en su estudio sobre atrofia espinal regional (en SG y SB de ME), Schlaeger y cols encontraron una débil correlación entre el área de SG espinal y el volumen de SG cerebral¹³⁰. Por su parte, el grupo de Lukas y cols en un estudio transversal sobre una amplia cohorte de pacientes con EM (de 440 pacientes)⁸⁹, no encontraron asociación entre el área transversal cervical superior (UCCA, del inglés, upper cervical cord area) y la carga lesional cerebral en T2, sugiriendo que las alteraciones patológicas a distancia de las lesiones cerebrales no contribuyen a la atrofia espinal; además, este mismo grupo, en un estudio longitudinal a 2 años de su cohorte de pacientes con EM¹³¹, no encontró correlación entre la progresión de la carga lesional cerebral en T2 ni en T1 con la progresión de la atrofia espinal.

Por su parte, Bellenberg y cols¹³² realizaron a pacientes con EM, un estudio volumétrico regional cerebral y de atrofia espinal observando solo en las formas EMRR una correlación positiva entre la UCCA y el volumen de SG cortical cerebelosa en el vermis y el volumen de SB en todo el tronco-encéfalo (que se corresponde con la vía piramidal); en las formas EMSP que tienen más discapacidad, más edad, más duración de enfermedad, menos volumen de SG cerebral y menos volumen cerebral total que las EMRR, no encontraron correlación con la UCCA. Interpretan estos hallazgos como que en las fases iniciales de la enfermedad puede detectarse degeneración neuroaxonal principalmente en las conexiones entre ME y estructuras infratentoriales (fibras espinocerebelosas y corticoespinales que conectan ME, tronco-encéfalo y pedúnculos

cerebrales) mientras que las alteraciones en córtex motor supratentorial producidas por las lesiones de SB, presumiblemente llegan con cierto “retraso” a la ME por degeneración walleriana. En enfermedades más avanzadas, otros mecanismos patogénicos locales y a distancia contribuyen a la pérdida de volumen cerebral y medular que es más generalizada y extensa.

Al analizar estudios de carga lesional espinal, tampoco se ha encontrado asociación con la afectación cerebral. Así, en un estudio antiguo transversal donde se estudiaba la presencia de afectación espinal, ya fuera focal o difusa, no se encontró asociación entre ésta y la afectación cerebral, medida por carga lesional en T2 y volumen ventricular⁹⁴. En la misma línea, Cohen y cols¹³³ en un estudio transversal en 20 pacientes con EM, tampoco encontró asociación entre la UCCA ni la carga lesional espinal con las medidas de afectación cerebral (de volúmenes cerebrales global, de SG y SB, y de volumen lesional en T2); por su parte, Vaithianatar y cols¹³⁴, sí encontraron asociación entre el volumen medular cervical en T1 y la SBAN cerebral en 15 pacientes con EM, pero no con la carga lesional cerebral en T2 ni tampoco con la carga lesional espinal, medida por número de lesiones en T2 a nivel cervical.

La falta de asociación entre cerebro y ME en la EM también se ha observado con otras técnicas de RM cuantitativas como el tensor de difusión (DTI) y la TM. La correlación entre MTR espinal y cerebral es baja, sugiriendo que los cambios patológicos en EM en cerebro y ME ocurren de forma independiente el uno del otro¹³⁵. Con DTI medular y cerebral, Agosta F y cols¹³⁶ no encontraron relación entre las medidas de difusión en cerebro y ME de su serie de pacientes con EMPP ni tampoco en un estudio longitudinal a más de 2 años con EM y controles¹³⁷.

1.2.9. Técnicas no convencionales cuantitativas aplicadas a la ME en la EM.

La patología espinal asociada a la EM es compleja y heterogénea comprendiendo desmielinización, inflamación, gliosis y daño axonal. Dado que las técnicas convencionales de RM tienen un valor limitado puesto que detectan la lesión pero no la patología específica subyacente, en los últimos años se ha desarrollado nuevas técnicas cuantitativas de neuroimagen que intentan detectar el daño tisular implicado, con resultados muchas veces dispares o contradictorios, de forma similar a lo que ocurre a nivel cerebral, probablemente en relación todavía con la falta de estandarización en la adquisición y postproceso de estas técnicas de imagen. Estas técnicas incluyen la TM, el DTI, la espectroscopia, la resonancia funcional y las medidas de atrofia espinal.

Explicaremos más extensamente el DTI y las medidas de atrofia espinal cuyo análisis forma parte de este proyecto.

1.2.9.1. Atrofia espinal.

1.2.9.1.a. Métodos de medición de la atrofia espinal.

En la EM, la atrofia espinal, como la carga lesional medular, predomina en la región cervical; de hecho, la presencia de atrofia en otros segmentos de la ME (por ejemplo, la mielitis por HTLV-1 afecta a toda la ME comparado con controles), debe hacer reconsiderar el diagnóstico de EM¹³⁸. Por este motivo y porque técnicamente la ME cervical superior es la menos susceptible a los artefactos de movimiento y de flujo en la adquisición de la imagen de RM, se ha investigado el estudio de la atrofia espinal sobre todo a este nivel.

El análisis de la atrofia espinal se realiza con la medición del área transversa de la ME a nivel cervical superior, habitualmente a nivel del disco intervertebral C2-C3 (se usan los términos de CSA, del

inglés, cross-sectional area, y UCCA, del inglés, upper cervical cord area, indistintamente). El método más extendido se basa en la técnica semiautomática desarrollada por Losseff en 1996¹³⁹ de detección de los bordes de la ME y del LCR (SAED, del inglés, semiautomated edge-detection). En esta técnica, se dibujan manualmente 2 regiones de interés (ROI): una que circunscribe la ME (“inner”) y otra el LCR que la rodea (“outer”); de forma automática se calcula la intensidad media de señal entre ambas, los vóxeles con volumen parcial ME-LCR son detectados de forma automática por el programa delineando el borde de la ME; se hace sobre 5 cortes contiguos de 3mm de espesor a nivel de disco intervertebral C2-C3 y se calcula la media. En su estudio de 1996, la adquisición de la imagen era en el plano sagital y se reformaba axialmente. Posteriormente, con las mejoras en la adquisición de la imagen obteniéndose una buena resolución a nivel axial, es fácil aplicar este método o incluso delinear de forma manual y reproducible la CSA a este mismo nivel, por lo que la medida de la CSA a nivel del disco intervertebral C2-C3 es la medida más usada para determinar la atrofia espinal¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.

Horsfield y cols¹⁴⁵ desarrollaron posteriormente un método de medición del área espinal basado en un modelo semiautomático activo de detección de la superficie (ASM, del inglés, active surface model), que permite una medida rápida y reproducible del área espinal a nivel del disco intervertebral C2-C3, pero también a otros niveles. Así, este método se ha empleado en un estudio multicéntrico en el que medían el área medular axial desde C2 a C5 de forma factible y reproducible¹⁴⁶ con resultados concordantes en estos niveles, por lo que de forma indirecta, validaban el uso de la CSA a un solo nivel, al menos en la región cervical. Por su parte, Kearney y cols usaron este método de ASM para la medición de la UCCA en secuencias 3D-PSIR axiales a nivel de disco intervertebral C2-C3 con una elevada reproducibilidad¹⁴⁷.

Existen también otros métodos de medición de la atrofia espinal como la CSA con ROI a nivel C3-C4¹⁴⁸ y el volumen medular cervical desde el borde superior de C2 al borde inferior de C7¹⁴⁹. Otros grupos, usan la RM cerebral para medir la CSA a nivel de la unión bulbo-medular^{89,150,151} con buena correlación con la UCCA, defendiendo el uso de la RM cerebral para medir la CSA en ensayos clínicos longitudinales ya iniciados donde se plantee como posible nuevo objetivo la medición de la CSA.

1.2.9.1.b. Relevancia clínica de la atrofia espinal.

La atrofia espinal no se restringe a los pacientes con EM de larga evolución si no que está presente ya en los estadios iniciales de la enfermedad (en CIS^{142,152} y en EMRR1^{07,141,152}). Por este motivo, la cuantificación del área transversa de la ME o CSA puede ser un buen biomarcador para monitorizar el curso de la enfermedad o la eficacia de los tratamientos modificadores de la misma.

Las formas progresivas muestran más atrofia espinal que las formas recurrentes^{88,89,144,146}; aunque también, la duración de la enfermedad es un factor determinante de la progresión de la atrofia espinal. Así, por ejemplo, Rocca y cols¹⁴⁶ en un estudio transversal multicéntrico a más de 300 EM, observaron que la atrofia espinal era mayor en pacientes de larga evolución, incluyendo las EM benignas (definidas como EDSS ≤ 3 y duración de enfermedad de al menos 15 años), y en formas progresivas; justificaron el hallazgo de atrofia espinal significativa en las EM benignas pero sin repercusión en la discapacidad clínica con que en estos pacientes existen mecanismos de reparación y adaptativos más eficientes que en otros subtipos de EM.

En un estudio longitudinal a 2 años en una cohorte amplia de EM (N=352), la reducción mediana de la CSA fue de 1,5% por año en todos los subtipos de EM, siendo mayor en las formas EMSP (pérdida de

2,2% por año)¹³¹. La pérdida de volumen de la ME se asoció de forma independiente con la progresión de la enfermedad. Por el contrario, la pérdida de volumen cerebral (entre un 0,5-1% por año) no mostró diferencias entre los subtipos clínicos de EM ni tampoco entre pacientes estables o que progresaban. En otro estudio más antiguo longitudinal a 3 años en EMRR precoces con menor número de pacientes, se observó un porcentaje medio de reducción de la CSA medular estimado de un 1% por año sin encontrar relación con la discapacidad¹⁴¹.

En consonancia con estudios histopatológicos previos^{107,116,153}, la carga lesional espinal, medida por número de lesiones^{130,134,146}, por número de segmentos vertebrales afectados^{89,131} o incluso por una técnica cuantitativa desarrollada recientemente de volumen lesional espinal¹⁸⁸, y la atrofia espinal son independientes.

El área espinal suele ser mayor en hombres que en mujeres en controles sanos¹⁵⁴. Otro posible factor de confusión en los estudios de atrofia espinal descrito por Wang y cols¹⁵⁵ es la deshidratación que puede reducir el volumen de la ME. El tratamiento modificador de enfermedad no ha mostrado influir en la progresión de la atrofia espinal¹³¹.

1.2.9.1.c. Atrofia regional espinal.

La variación regional en la atrofia espinal puede medirse con un análisis basado en el vóxel descrito por Valsasina y cols¹⁵⁶. En las formas EMRR, la atrofia espinal se ha encontrado principalmente en los cordones posteriores de la ME; en las formas EMSP hay una afectación más generalizada, predominando en cordones posteriores y laterales^{156,157}. En consonancia con un estudio postmortem previo¹⁰⁷, la atrofia regional no viene determinada por las lesiones focales, puesto que en su estudio observaron que la distribución espacial de las lesiones espinales y de la atrofia espinal no era la misma¹⁵⁷.

El avance más reciente en la cuantificación de la atrofia espinal consiste en segmentar la SB y SG espinal en cortes axiales PSIR con un tiempo corto de adquisición¹³⁰: en este estudio se observó una mayor atrofia del conjunto de la CSA y de SG y SB en las formas progresivas que en las formas recurrentes sobre todo a expensas de menor área de SG; y en las formas recurrentes había atrofia de SG con respecto a controles, no encontrándose diferencias en el área de SB ni en el conjunto de la CSA. Además, la atrofia de la SG se correlacionaba de forma más robusta con la discapacidad física que los demás parámetros de volumetría cerebral y medular. Por tanto, concluyeron que en ausencia de pérdida de SB, ya hay una detectable pérdida de tejido en la SG espinal en las formas recurrentes que es más prominente en fases progresivas de la enfermedad. Además, la discapacidad física se explica predominantemente por indicadores de daño de SG, sobre todo a nivel espinal. La limitación principal de este estudio es que realizaron la segmentación espinal de forma manual, lo cual limita la extensión de la aplicación de esta técnica en estudios multicéntricos; sería interesante el desarrollo de métodos de segmentación espinal automáticos.

1.2.9.2. Técnica de difusión por RM medular.

1.2.9.2.a. Descripción de la técnica.

La **imagen ponderada por difusión (DWI)**, se utiliza en clínica desde principios de los 90. Alcanzó uso universal para el diagnóstico de ictus¹⁵⁸. La DWI es una técnica cuantitativa, basada en resonancia, potencialmente útil para el estudio de la EM, debido a su capacidad para detectar el daño tisular superior a las técnicas convencionales de RM¹⁵⁹. La difusión se define como el movimiento microscópico translacional aleatorio de las moléculas en un sistema fluido. En el SNC, la difusión viene determinada por los componentes microestructurales del tejido, incluyendo las membranas celulares y organelas. El coeficiente de difusión en los tejidos biológicos es, por tanto, menor que el coeficiente

de difusión en el agua libre y se denomina coeficiente aparente de difusión (ADC). Procesos patológicos que modifican la integridad del tejido, produciendo una pérdida o incremento en la permeabilidad de las barreras, pueden determinar cambios en los valores de ADC.

Debido a que la magnitud de la difusión es también dependiente de la dirección en que se mide, se obtiene una mejor caracterización con la **imagen por tensor de difusión (DTI)** que consiste en un modelo matemático de difusión basado en las 3 dimensiones del espacio, creándose una matriz que recoge la correlación entre los desplazamientos moleculares del agua a lo largo de las 3 direcciones ortogonales (matriz de 9 elementos 3x3 donde los elementos diagonales representan el ADC medido a lo largo de cada uno de los 3 ejes ortogonales del espacio)¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

En el cerebro y ME los tractos fibrosos de la sustancia blanca individuales imponen una direccionalidad al movimiento de difusión del agua (anisotropía) que es libre a lo largo de las fibras y restringido a través de las mismas. La anisotropía comprende desde la difusión del agua por la SB ordenada (forma elipsoide) al movimiento no restringido del agua (forma esférica: isotropía). La dirección de máxima difusividad es el resultado de la orientación del tracto.

La difusividad a lo largo de una dirección espacial se expresa por la **fracción de anisotropía (FA)** y va desde valor 0, representando una difusión isotrópica, a 1, representando la preferencia direccional completa a lo largo del vector propio de la mayor difusión. La **difusividad media (MD)**, análoga al ADC, mide el promedio del movimiento molecular independiente de la direccionalidad u orientación del tejido. La valoración cuantitativa y cualitativa de la anisotropía puede dar información relevante acerca de la integridad de la sustancia blanca y el estado de los tractos en diferentes enfermedades de la ME como

isquemia, tumores, EM, mielopatía compresiva, etc^{158,159}.

La **mielografía basada en tractos de tensor de difusión (tractografía o DTM)** genera representaciones tridimensionales de los tractos fibrosos de la sustancia blanca. La tractografía sigue la dirección preferencial del agua dada por el tensor de difusión (TD) en cada vóxel (píxel volumétrico) de un punto inicial o “semilla”. El principio en el que se basa la tractografía es que la dirección dominante del movimiento del agua (el principal eje del TD) se alinea con la orientación predominante de las fibras en un vóxel de imagen. Con la información proporcionada por el TD en cada vóxel, la magnitud de la anisotropía de la difusión y la orientación de la máxima difusión, se crean unos algoritmos de tractografía basándose en las trayectorias de las fibras de vóxel a vóxel para construir la trayectoria de los tractos de la SB cerebral y espinal.

Además de las medidas de FA y MD ya comentadas, con tractografía se obtiene también¹⁶¹: el volumen de tracto (en mm³), la difusividad paralela o axial (λ_{\parallel}), que mide la difusividad paralela a las fibras del axón, obteniéndose de la difusividad en la dirección del eje espacial principal (valor propio de E1), y la difusividad perpendicular o radial (λ_{\perp}), que mide la difusividad perpendicular a las fibras axonales y se obtiene de la media de la magnitud de la difusión a lo largo de las dos direcciones perpendiculares ortogonales al conjunto de la máxima dirección de difusión (media de E2 y E3).

1.2.9.2.b. Limitaciones de la técnica difusión aplicada a la ME.

La difusión se ha aplicado a la ME desde hace solo 10-15 años porque, por una parte, la adquisición de la imagen ponderada por difusión a nivel de la ME está sujeta a las dificultades técnicas ya conocidas de la RM medular. Al reducir los valores B (400-500 s/mm²) y minimizar la frecuencia de codificación se reduce el tiempo de eco y la distorsión. Otras

innovaciones técnicas recientes son la aplicación de los 3 gradientes de difusión de forma simultánea en vez de secuencialmente, el uso de coils espinales paralelos, de sistemas de gradientes más potentes, la imagen ecoplanar (EPI) multidisparo (en vez de single-shot o disparo único que era lo habitual) y el uso campos de interés (field of view: FOV) restringidos.

Por otra parte, las limitaciones derivadas del postproceso de la imagen adquirida son que la selección de la ROI-tracto depende del observador y que los modelos de tensor de difusión tienden a super o infraestimar los valores de FA en las áreas donde atraviesan las fibras.

Además, la tractografía es incapaz de diferenciar si las conexiones son anterógradas o retrógradas, de detectar la presencia de sinapsis y de determinar si la trayectoria es funcional.

1.2.9.2.c. Aplicación de la DTI y tractografía a la ME en la EM.

Además de desmielinización, los estudios postmortem de EM revelan daño axonal extenso y difuso en la ME. Las medidas de atrofia espinal pueden dar una idea del daño axonal de forma indirecta, pero no dan información acerca de las alteraciones microestructurales. En este sentido, se ha aplicado la difusión a la ME con la intención de contestar a las siguientes cuestiones: ¿puede la tractografía detectar los procesos patológicos que ocurren en la SB? ¿Puede mejorar la correlación entre los hallazgos radiológicos y la discapacidad clínica? ¿Puede detectar los cambios estructurales que contribuyen a los cambios adaptativos funcionales?

Clark y cols fueron los primeros en aplicar la difusión en ME in vivo a pacientes con EM¹⁶⁰. Las medidas de DTI se pueden calcular por análisis de histogramas, usadas en estudios más antiguos, o por ROI del

conjunto de la ME o de regiones concretas como tractos de SB o de la SG, desarrolladas más recientemente.

Como el resto de técnicas convencionales y cuantitativas aplicadas a la EM y por los mismo motivos, los estudios suelen restringirse a la ME cervical espinal, más frecuentemente afectada y menos susceptible a artefactos de adquisición de la imagen por RM.

1.2.9.2.d. Estudios experimentales

En los estudios experimentales de DTI medular de pacientes con EM, la desmielinización se asocia con un aumento de la difusividad radial (λ_{\perp}), presumiblemente debido a la pérdida de la integridad de la mielina que impide la difusión del agua perpendicular a su orientación. Por el contrario, el daño axonal se ha relacionado con un descenso de la difusividad axial (λ_{\parallel}), que representa la difusión paralela al axón (al tracto) y podría ser consecuencia de la pérdida de la organización coherente del axón y de otros mecanismos patogénicos estructurales asociados con el daño axonal y la degeneración del mismo. Aunque las medidas derivadas del DTI son usadas como biomarcadores de la patología de SB, un aumento en la λ_{\perp} o un descenso en la λ_{\parallel} , producen ambos un descenso en la anisotropía; por tanto, si bien la FA es un marcador muy sensible de patología, no es específico ni para daño axonal ni para desmielinización. Por ello, es necesario estudiar las difusividades direccionales como posibles biomarcadores específicos de desmielinización y daño axonal. Así, en sus estudios de DTI en ME de ratones in vivo con EAE, Budde y cols^{163,164} observaron que la λ_{\parallel} se correlacionó con el grado de daño axonal tanto en las lesiones como en la NAWM, y con la discapacidad, pero no encontró asociación con la λ_{\perp} .

1.2.9.2.e. Estudios histopatológicos postmortem.

Los parámetros de DTI en la ME de pacientes con EM han demostrado

que se relacionan con procesos patológicos: Klawiter y cols¹⁶⁵ observaron que la λ_{\perp} estaba aumentada y distinguía entre diferentes grados de desmielinización (normal, <50% de desmielinización y >50%) pudiendo considerarse un marcador de desmielinización; si bien, en las lesiones crónicas la λ_{\perp} perdía especificidad de desmielinización, reflejando también daño axonal, quedando como marcador de la integridad tisular dentro de las lesiones crónicas de EM. Por el contrario, la λ_{\parallel} no fue capaz de discriminar entre grados de daño axonal.

1.2.9.2.f. Estudio medular global por DTI.

En los estudios más antiguos donde el análisis de la imagen se hacía por histogramas (segmentaban de C1 a C5 y solo cogían la parte central de las imágenes sagitales de la ME para evitar los efectos de volumen parcial de LCR), se observaron diferencias entre pacientes con EM y controles sanos con una menor FA media medular en EM que en controles¹⁶² y también entre los diferentes subtipos clínicos de EM con controles sanos: Benedetti B. y cols¹⁶⁶ estudiaron pacientes con EMSP y EM benignas obteniendo una FA media medular menor en formas EMSP que en controles sanos y una MD medular media mayor en EMSP y EM benignas con respecto a controles sanos sugiriendo que, aunque en las EM benignas exista alteración en las barreras estructurales a los movimientos de las moléculas del agua que condicionan la alteración en la MD, la orientación de los tractos de SB principales está conservada por lo que no hay cambios en la FA, a diferencia de las EMSP, y esto puede relacionarse con la relativa preservación de la función en las formas benignas. Agosta F y cols¹³⁶ estudiaron formas EMPP obteniendo una FA media medular menor que en controles sanos y una MD media espinal ligeramente aumentada, sugiriendo que la diferencia entre los resultados de MD y FA podía ser secundaria a la proliferación glial que puede llevar a una “pseudonormalización” de los valores de MD y no de la FA porque las células gliales no tienen la misma morfología anisotrópica que el tejido

que ellas reemplazan y concluyeron que la DTI de ME podía cuantificar la extensión de la patología difusa de la ME en pacientes con EMPP.

En estudios donde realizan el postproceso de la imagen por ROI, habitualmente mediante segmentación manual del área transversa de la ME a distintos niveles y en caso de realizar posteriormente tractografía, se marca una “semilla” en estas ROI y se genera de forma automática los tractos que las unen, también se han encontrado diferencias entre las medidas de DTI en EM y controles sanos¹⁶⁷ tanto a nivel de las placas lesionales como de la NASC.

En un estudio más reciente donde se realizó el análisis de medidas de DTI y de TM global por ROI a 129 pacientes con diferentes subtipos clínicos de EM, Oh y cols¹⁶⁸ observaron que todas las medidas de DTI y MTR y CSA excepto la λ_{\parallel} , fueron significativamente diferentes en EM con respecto a controles y entre subtipos de EM (progresivas vs recurrentes).

1.2.9.2.g. Estudio medular regional por DTI.

En los últimos años se ha realizado estudios de DTI por ROI y tractografía segmentando los principales tractos de SB de la ME, encontrando diferencias en las medidas de difusión entre EM y controles sanos con una FA media reducida sobre todo a nivel de cordones laterales y posteriores, tanto en lesiones espinales como en NASC¹⁶⁹⁻¹⁷¹. En la misma línea, Von Meyenburg y cols¹⁷² en un análisis de DTI por ROI en cordones laterales y posteriores de la ME a nivel C5 en pacientes con EM encontraron que la FA media en NASC de formas progresivas de EM era menor que en formas recurrentes.

Por su parte, Naismith y cols¹⁷³ en un estudio de pacientes con EM y NMO encontraron que los resultados de medidas de DTI en los tractos se correlacionaban con la función específica del mismo: alteraciones en DTI

de cordones posteriores se asociaron a alteraciones en la sensibilidad vibratoria y alteraciones en DTI en columna lateral (con λ_{\perp} aumentada y FA reducida) se asociaron a disfunción motora (9HPT y 25FTW).

El grupo de Kearney y cols¹⁷⁴ ha publicado recientemente un estudio en el que además de hacer segmentación de los tractos de SB medular y, dada la relevancia que se le está dando en los últimos años a la afectación SG en el desarrollo de la discapacidad, realizan segmentación también de la SG espinal con un método complejo semiautomático que precisa de supervisión manual a pacientes con EM (CIS, EMRR, EMSP) y controles sanos y encuentran una mayor alteración en las medidas de difusión en las formas EMSP (que además son mayores y con mayor duración de la enfermedad) con una FA media medular menor, una MD mayor y una λ_{\perp} mayor comparadas con las EMRR, CIS y controles sanos tanto a nivel de SG como en cordones posteriores. No encuentran diferencias, como en otros estudios in vivo, para la λ_{\parallel} . En su estudio, resultan predictores independientes de la discapacidad, la λ_{\perp} de la SG medular y la UCCA.

1.2.9.2.h. Estudios longitudinales.

Existen muy pocos estudios longitudinales sobre medidas de DTI. Agosta F y cols¹³⁷ realizaron un seguimiento medio de 2 años a una muestra de 42 EM y 9 controles sanos con medidas de DTI cerebral y medular y volumetría cerebral y atrofia espinal observando que la FA media medular, analizada por histogramas, y la CSA decrecían durante el seguimiento y predecían discapacidad física a los 2 años. La reducción de la FA media medular fue mayor durante el seguimiento en las EMPP que en las EMRR y en las EMSP, lo cual corrobora la idea de un daño medular mayor y predominante en las EMPP. Por su parte, Freundy y cols¹⁷⁵ observaron que una mayor FA media medular y una menor λ_{\perp} (esto es, menor daño axonal y desmielinización) en un brote de mielitis aguda fueron predictores de una mejor recuperación funcional del brote.

1.2.10. Relación entre la afectación de ME y la discapacidad en EM.

En una revisión de los estudios de historia natural¹⁷⁶ se concluye que los síntomas iniciales de disfunción de esfínteres, que mayoritariamente se deben a lesiones en la ME, son el principal factor pronóstico del desarrollo de la discapacidad en la EM. El predominio de los síntomas de las vías motora y sensitivas en la expresión clínica de las lesiones medulares junto con la menor capacidad de reserva funcional respecto a las regiones cerebrales va a condicionar que las lesiones medulares incidan con mayor peso en el desarrollo de la discapacidad en los pacientes y esto es especialmente evidente en las formas progresivas primarias de EM⁸⁷.

El desarrollo de la neuroimagen medular en los últimos años ha mejorado tanto la caracterización cualitativa de las lesiones como las medidas cuantitativas de las alteraciones medulares¹⁷⁷ permitiendo la investigación de los mecanismos patológicos que acontecen en la ME en pacientes con EM y su relación con la discapacidad.

Respecto al análisis de la carga lesional en T2 a nivel medular cervical superior en la EM, medida habitualmente en número de lesiones espinales o número de segmentos vertebrales afectados en el plano sagital en región cervical, se ha obtenido resultados variables en su relación con la discapacidad según centros. Así, por ejemplo, Zivadinov y cols¹⁴⁹ no encontraron asociación entre el volumen lesional en T2 cervical y la EDSS; Weier y cols⁸⁶ encontraron que el número de lesiones focales espinales, la presencia de alteraciones difusas medulares y la atrofia espinal explicaba el 50% de la varianza de la EDSS en su serie de EM; Lukas y cols⁸⁹ observaron en su cohorte de pacientes con EM que el número de segmentos vertebrales afectados, la presencia de alteraciones difusas medulares, la UCCA y el volumen lesional cerebral en T1 se

asociaban con la discapacidad física medida por EDSS, si bien la UCCA y el volumen lesional cerebral en T1 fueron las variables que mostraron una asociación mayor con la EDSS; en un estudio longitudinal a 2 años en esta misma cohorte de pacientes, el grupo de Lukas encontró que la UCCA basal y la carga lesional espinal (medida por número de segmentos vertebrales afectos) fueron predictores de progresión de la discapacidad a los 2 años¹³¹. Por su parte, Kearney y cols en un estudio reciente⁸⁸ desarrollan un método cuantitativo semiautomático para medir la carga lesional a nivel C2-C4 así como la UCCA y observan que la carga lesional espinal es mayor en formas progresivas (EMPP y EMSP) que en formas EMRR y que la edad, el género, la carga lesional espinal y la UCCA se asocian de forma independiente con la EDSS.

La medida de la atrofia espinal a nivel de la ME cervical superior es la que más se ha relacionado en estudios mayoritariamente transversales con la discapacidad física, aunque con grados de correlación variables entre los diferentes centros y en función de las variables asociadas como posibles factores de confusión que puedan contribuir a la discapacidad: Daams y cols¹⁵⁴ en su cohorte de casi 200 EM, encontraron solo una débil asociación de la UCCA, el NBV y el número de lesiones cervicales en T2 con la EDSS; Kearney y cols en representación de la red MAGNIMS en una cohorte de pacientes con EM de larga evolución (de al menos 20 años)¹⁷⁸ encontraron asociación de la EDSS con la UCCA y con la carga lesional cerebral en T2. Por su parte, en un reciente estudio, Biberacher y cols¹⁵² encuentran una muy débil correlación entre la UCCA de EMRR precoces con la EDSS sugiriendo que, si bien la atrofia espinal ocurre ya desde el inicio de la enfermedad, otros factores son los que determinan la discapacidad en estadíos precoces. En la misma línea, Rocca y cols¹⁴⁶ en una cohorte de pacientes con EM con diferentes fenotipos clínicos observaron correlación de la UCCA con la EDSS pero con una magnitud de la asociación variable entre los subtipos clínicos: no encontraron

asociación en CIS y EM benignas y sí en EMRR, EMSP y EMPP. Por su parte, Bernitsas y cols¹⁴⁴ observaron una fuerte correlación entre la CSA y la EDSS, independiente de la duración de la enfermedad y del subtipo clínico (progresivas y recurrentes). En un estudio longitudinal más antiguo de Lin y cols¹⁷⁹ de seguimiento a 4 años en pacientes con EM en tratamiento con IFN-beta 1a sc, observaron que el cambio en la UCCA se relacionó con el cambio en la EDSS al año y a los 4 años, si bien la magnitud de la correlación no fue elevada.

En estudios de DTI medular en pacientes con EM, se ha estudiado la relación de las medidas de difusión con la discapacidad. En estudios transversales más antiguos, se ha relacionado la discapacidad física medida habitualmente por la EDSS, con la MD y la FA^{162,180}. Estudios más recientes que analizan medidas de DTI regional como el de Naismith y cols¹⁷³, han relacionado la FA y la λ_{\perp} en cordones posteriores y laterales con la discapacidad física, y como el de Kearney y cols¹⁷⁴ que encuentra una asociación robusta entre las alteraciones de DTI a nivel de SG espinal y la UCCA con la EDSS.

Por su parte, Oh y cols¹⁸¹ realizaron un estudio interesante, transversal, en una muestra de 124 pacientes con EM a los que subdividieron en 2 grupos, de baja y elevada carga lesional (≤ 2 lesiones y > 2 lesiones espinales; detectadas en TM axial y STIR sagital) y en 2 grupos según EDSS (≥ 6 ó < 6); estudiaron la ME por DTI y TM, con análisis por ROI, y observaron que, independientemente de la carga lesional espinal, la reducción de la FA media medular, el aumento de la MD media medular y de la λ_{\perp} media medular fueron capaces de discriminar entre alta y baja discapacidad, por lo que recomendaban el uso de estas medidas cuantitativas, capaces de encontrar anormalidades microestructurales indetectables por RM sagital espinal convencional, como biomarcadores de discapacidad en ensayos clínicos.

1.3. Marco actual. Antecedentes de interés.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad de evolución muy variable^{30,31} sin factores pronósticos de discapacidad claramente definidos^{33,34}.

La Médula Espinal (ME) es una localización relevante (vías sensitivo-motoras) para el desarrollo de discapacidad física en los pacientes con EM. Por su estructura, es esperable que sea clínicamente elocuente; sin embargo, en la EM es frecuente encontrar afectación medular silente por RM, siendo relevante para el diagnóstico de la enfermedad^{20,46,82-84}, pero su relación con el desarrollo de la discapacidad no se ha demostrado claramente, lo cual contribuye a la disociación clínico-radiológica de esta enfermedad²⁷.

La resonancia magnética (RM) es la herramienta diagnóstica más sensible en la EM. El uso y las secuencias de la RM cerebral está bien estandarizado, pero existe controversia sobre la necesidad de realizar estudio de RM medular a los pacientes con EM^{127,128} y no existe consenso sobre las secuencias óptimas^{86,114,125}.

La ME ha sido poco estudiada por RM hasta hace unos años debido a dificultades técnicas puesto que la adquisición de la imagen es susceptible de artefactos de campo magnético y de movimiento¹²⁴, y a la falta de consenso en la necesidad de su estudio^{127,128}. La región cervical de la ME es la que más frecuentemente se afecta en la EM y la menos susceptible a los artefactos de movimiento en la adquisición de la imagen^{84,86}; además, se ha observado que la afectación dorsal puede predecirse por el grado de afectación cervical⁹⁰. Por ello, los estudios de RM en EM se restringen habitualmente a la ME cervical con el propósito de optimizar los recursos económicos y de tiempo de adquisición de la imagen.

La afectación medular en la EM puede ser focal y/o difusa; se ha relacionado clásicamente la forma difusa con las formas progresivas de la enfermedad^{84,85,87,94}. Por otra parte, como sucede a nivel cerebral, la RM medular convencional no es capaz de detectar el sustrato patológico de la afectación focal y difusa que acontece en la EM a nivel de la ME¹¹⁶, con lo que su papel como factor predictor de discapacidad es controvertido^{86,149}. Desde un punto de vista anatómico-patológico, en la ME de los pacientes con EM se observa una marcada desmielinización en las lesiones focales tanto en los tractos de SB como en la SG^{105,108} que sí parece mostrar una buena correlación con la detección de dichas lesiones por RM medular. También se ha descrito una afectación difusa de la ME, consistente en desmielinización, pérdida axonal y neuronal, y atrofia espinal. Estos hallazgos difusos muestran una mejor correlación con la discapacidad clínica, pero se detectan con más dificultad por RM medular convencional. Además, parece que las lesiones focales y la afectación difusa medular son independientes^{107,114,116}.

Por último, una de las características de la EM, es la afectación multifocal del SNC y cronológicamente variable. En esta línea, parece que la afectación cerebral y medular podría obedecer a mecanismos fisiopatogénicos diferentes y seguir un curso independiente, aunque no se puede descartar una interrelación parcial entre ambos^{89,94,105,130-134}.

Por todo ello, en las últimas dos décadas se ha investigado el desarrollo de secuencias de adquisición de RM que mejoren la detección de las lesiones en la EM tanto a nivel cerebral y más recientemente, sobre todo en los últimos 10 años, también a nivel medular; así como el desarrollo de nuevas técnicas de imagen cuantitativas que sean capaces de detectar el daño axonal difuso irreversible que acontece en esta enfermedad ya desde las fases iniciales y de forma parcialmente independiente a la desmielinización y la inflamación, y que es el determinante de la

progresión de la discapacidad^{114,123,177}. En este sentido, se ha investigado en técnicas cuantitativas de volumetría cerebral, hallando solo una débil correlación con el desarrollo de la discapacidad^{53,54} por lo que ha adquirido interés el estudio de la atrofia espinal que sí parece mostrar una correlación más fuerte con la discapacidad, aunque no en todos los estudios^{144,146,152,154,178}. Otras técnicas cuantitativas de RM en investigación aún más novedosas son la espectroscopia, la difusión, la transferencia de magnetización y la RM funcional que precisan de estandarización para rentabilizar su utilidad en la práctica clínica.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. Hipótesis de trabajo.

Una vez analizado el marco actual en el que nos encontramos, nuestra hipótesis de trabajo se basa en los siguientes puntos:

El tipo de afectación medular, focal y/o difusa, en la EM puede aparecer desde las fases iniciales de la enfermedad y puede influir de forma determinante en el desarrollo de la discapacidad en los pacientes.

La afectación difusa medular cervical no se relaciona únicamente con formas progresivas de la EM ni con la duración de la enfermedad si no que puede aparecer de forma precoz y ser un factor de mal pronóstico.

El estudio de RM medular convencional de la región cervical puede detectar el patrón de afectación medular, por lo que en las fases iniciales de la enfermedad, la RM medular cervical tiene valor diagnóstico y también pronóstico.

El estudio de RM medular cervical con técnicas cuantitativas puede mejorar la caracterización del tipo de afectación medular en la EM y ayudar a establecer su relación con la discapacidad.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos.

Objetivo principal:

Analizar el perfil clínico y evolutivo de pacientes con EM de inicio recurrente en función del tipo de afectación medular en la RM en fases iniciales de la enfermedad y determinar su relación con el desarrollo de discapacidad.

Objetivos secundarios:

Describir la afectación medular en las formas de inicio recurrente de la EM (EMRR y EMSP) por RM convencional.

Analizar los patrones de afectación medular en EM con nuevas técnicas de imagen: tractografía por tensor de difusión y medida de la atrofia espinal a nivel cervical, y determinar su relación con la discapacidad.

Establecer la relación entre la atrofia cerebral mediante volumetría cerebral con los diferentes patrones de afectación medular.

4. PACIENTES Y METODOLOGÍA

4. Pacientes y metodología.

4.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional transversal de una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio remitente-recurrente.

4.2. Ámbito y población del estudio.

El estudio se ha realizado en pacientes con EM atendidos en unidades específicas de enfermedades desmielinizantes de dos hospitales terciarios en Valencia: la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Politécnico y Universitario la Fe de Valencia.

Estos pacientes están integrados en una Base de datos informatizada de Esclerosis Múltiple (GEM) donde se recogen los datos clínicos de forma prospectiva derivados de las visitas ambulatorias realizadas a los pacientes en sendos hospitales, que está en funcionamiento desde el año 1995 e incluía en el momento de estudio sobre 1600 pacientes.

Los pacientes atendidos en estas Unidades acuden remitidos mayoritariamente desde Urgencias hospitalarias, Centros de Salud e Interconsultas de otras Unidades de Neurología u otras especialidades del propio hospital o de los Centros de Especialidades de los respectivos Departamentos de Salud. En un porcentaje menor, los pacientes pueden venir derivados de otras Áreas de Salud de la Comunidad Valenciana a estas unidades de referencia.

El estudio se ha realizado basándose en las guías de buena práctica clínica y fue aprobado por las Fundaciones de Investigación de ambos

hospitales (INCLIVA del Hospital Clínico e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital la Fe). Los datos se han recogido de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley. A todos los pacientes se les solicitó el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

4.2.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes que cumplen criterios de Esclerosis Múltiple según los criterios diagnósticos de McDonald revisados de 2005. Se incluyen formas de inicio recurrente, es decir, EM remitente-recurrente y EM secundariamente progresiva.

- Deben disponer de un estudio de RM de médula cervical en los dos primeros años de evolución de la enfermedad desde el primer brote (*RM de selección*) y este estudio debe estar digitalizado y ser accesible en el archivo digital PACS (del inglés, Picture Archiving and Communication System) y debe incluir al menos las secuencias sagitales potenciadas en T1 y en T2.

- Los pacientes deben ser mayores de edad.
- Pacientes cuyo primer brote de la enfermedad sea posterior a enero de 2004, fecha en la que se empezó a incluir a los pacientes de forma prospectiva en la base de datos GEM.

- Pacientes con al menos un año de evolución de la enfermedad en el momento del estudio, para asegurar el diagnóstico y el subtipo clínico de EM.

- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

4.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con formas progresivas primarias de la enfermedad.
- Pacientes con afectación medular debida a otras enfermedades no-EM (como la NMO).

- Pacientes con brote clínico en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.

4.3. Período y forma de inclusión.

Durante un periodo de 15 meses (desde el 1 de octubre de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2013) se seleccionó de forma consecutiva a pacientes atendidos en la consulta ambulatoria de las Unidades referidas que cumplían los criterios de inclusión y no de exclusión y se les invitó a participar en el estudio.

A los pacientes que aceptaron participar, se les programó una visita clínica y, en un plazo no inferior a un mes de la misma, la realización de la RM de estudio.

4.4. Procedimientos durante la valoración neurológica en la visita de estudio.

4.4.1. Confirmación inclusión en el estudio.

En primer lugar, se anotaba la fecha y lugar de la consulta, se confirmaba que los pacientes cumplían los requisitos para participar en el estudio y se recogía el consentimiento informado.

4.4.2. Recogida de datos de las historias clínicas.

Después, se recogieron de forma retrospectiva los siguientes datos incluidos en la Base de Datos GEM:

4.4.2.1. Datos demográficos.

Fecha de nacimiento, edad y género.

4.4.2.2. Datos clínicos.

- Sobre los brotes: fecha de primer brote y también de los siguientes; localización clínica de cada brote (NO, mielitis, troncoencéfalo-cerebelo,

polirregional, hemisférico, indeterminado); secuelas del brote (EDSS \geq 2 persistente tras el mismo); número de brotes los 2 primeros años.

- Tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio.

- Forma clínica de la enfermedad en el momento de inclusión en el estudio (EMRR o EMSP).

- EDSS a los 2 años de evolución de la enfermedad.

- Se realizó el cálculo de la tasa anualizada de brotes (n° brotes/duración enfermedad en años) y del índice de progresión (EDSS/duración enfermedad en años)¹⁸².

- Tiempo en alcanzar la EDSS 3 y 6 y tiempo en pasar a forma secundariamente progresiva, si convertían.

- Número de tratamientos recibidos y tratamiento en el momento de la visita.

4.4.2.3. Datos de laboratorio.

Se recogió los resultados de la punción lumbar cuando se había realizado: presencia o ausencia de bandas oligoclonales (BOC) IgG e IgM. La determinación de las BOC IgG e IgM se realiza en el Hospital la Fe de Valencia por el Laboratorio de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos. La detección de BOC de tipo IgG e IgM se realiza mediante isoelectroenfoque (IEF) e inmunodetección sobre especímenes de suero y LCR obtenidos en el mismo momento. Las BOC IgG se determinaron mediante un kit comercial (Helena BioScience IgG-IEF Kit). Para detectar las BOC IgM se empleó la técnica descrita por Villar ML y cols¹⁸³: las muestras de suero son diluidas en suero salino antes del IEF para obtener la misma concentración en suero y LCR; todas las muestras se incuban con 50 mmol/L de dihidroteitol a pH de 9,5 para reducir la IgM. El enfoque se realiza en un sistema Multiphor II de electroforesis (GE Healthcare) en un pH entre 5,0 y 8,0. Las proteínas se transfieren a una membrana PVDF por Western-blot. Finalmente la inmunodetección se

realiza mediante anticuerpos de cabra anti-IgM humana conjugados con biotina y estreptavidina- fosfatasa alcalina (Sigma-Aldrich).

A todos los pacientes, en el estudio diagnóstico inicial, se les realiza una batería analítica protocolizada en las Unidades de EM de ambos Hospitales con fines de diagnóstico diferencial que incluye autoinmunidad (ANA, ENA, C3, C4, Ac antifosfolípido), vitamina B12 y folato, cobre y ceruloplasmina, y serologías (VHB, VHC, VIH, lúes, VEB, VHS, CMV, VVZ).

En aquellos pacientes que solo presentaron brotes de NO y/o mielitis, se recogió si se había determinado o no y el resultado de los Ac anti-AQP4. El método realizado para la cuantificación de los Ac anti-AQP4 es su detección por ELISA. Como se recomienda¹⁸⁴, si se obtenía un resultado negativo inicial y persistían dudas diagnósticas con la NMO, se enviaba una segunda muestra y se repetía el análisis por otro método: la detección de los anticuerpos anti-AQP4 se realizaba por inmunofluorescencia indirecta (IFI), sobre células transfectadas con esta proteína. Para ello, se utilizan portas en los cuales, para cada muestra, hay un pocillo dividido en 2 partes: una con células EU90 que contienen la AQP4, y otra con el mismo tipo de células sin transfectar. De este modo siempre la segunda parte del pocillo sirve siempre como control negativo. Se incuban los portas con el suero de los pacientes diluidos 1:10. En el caso de reacción positiva, anticuerpos específicos de las clases IgA, IgG e IgM se unirán a la AQP4. En un segundo paso, serán reconocidos por el segundo anticuerpo anti-humano, marcado con fluoresceína, que los tiñe y permite su visualización en un microscopio de fluorescencia.

4.4.3. Exploración neurológica.

Posteriormente, se realizó la exploración neurológica a los pacientes y la cuantificación de la EDSS²⁸.

La EDSS es una variable cuantitativa ordinal y por tanto, de distribución no normal, que se basa en la valoración de 8 sistemas funcionales (ver Figura 4): piramidal, sensitivo (táctil y sensibilidad propioceptiva), troncoencéfalo, cerebelo, visual, esfínteres, funciones mentales –ánimo y cognitivo- y otros –fatiga, espasticidad, espasmos, etc-. Según la puntuación en estos sistemas y según la limitación en la deambulación y el requerimiento de apoyo para la marcha, se puntúa la escala EDSS desde 0 (exploración normal), en fracciones de medio punto, hasta 10 (muerte por EM). Ver Figura 5.

La escala EDSS fue realizada por la doctoranda, examinadora certificada por Neurostatus.net para los ensayos clínicos en los que participa la Unidad de EM del Hospital Clínico.

Tabla 4. Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS)	
Función piramidal 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Mínima paresia. 3. Paresia o hemiparesia moderada. Monoparesia grave. 4. Marcada paresia. Monoplejía, tetraparesia moderada. 5. Paraplejía, hemiplejía o marcada tetraparesia. 6. Tetraplejía	Función cerebelosa 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Ataxia leve. 3. Ataxia moderada de tronco o extremidades. 4. Ataxia grave de las cuatro extremidades. 5. Incapacidad de realizar movimientos coordinados. X Desconocido o no valorable por afectación piramidal.
Función de tronco cerebral 0. Normal. 1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional. 2. Nistagmo moderado u otra afectación leve de los cuales el paciente es consciente. 3. Nistagmo intenso, paresia extraocular, afectación moderada de otro par craneal. 4. Disartria, disfagia u otra alteración marcada. 5. Anartria o incapacidad de tragar.	Función mental 0. Normal. 1. Alteración del humor (no afecta al EDSS). 2. Leve afectación en funciones superiores. 3. Moderada afectación de funciones superiores. 4. Síndrome cerebral orgánico moderado o disminución mental marcada. 5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave.
Función sensitiva 0. Normal. 1. Disminución de la sensibilidad vibratoria leve en una o dos extremidades. 2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o artrocinética, o moderada de la vibratoria en dos extremidades, o leve de la vibratoria en tres o cuatro extremidades. 3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, algésica o artrocinética, o pérdida de la sensibilidad vibratoria en 1-2 extremidades, o disminución moderada de la vibratoria en 3-4 extremidades, o disminución ligera de la tactoalgésica en 3-4 extremidades. 4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil, algésica o pérdida de la artrocinética en 1-2 extremidades, o moderada pérdida de sensibilidad artrocinética táctil o algésica, en 3-4 extremidades. 5. Pérdida de la sensibilidad en uno o más miembros, o disminución moderada de las sensibilidades por debajo de la cabeza. 6. Sensibilidad perdida por debajo de la cabeza.	
Función visual 0. Normal. 1. Escotoma con agudeza visual mejor de 20/30 2. Agudeza visual entre 20/30 y 20/59 o escotoma importante 3. Gran escotoma o afectación moderada de campos visuales, pero con agudeza entre 20/60 y 20/99. 4. Afectación grave de campos visuales o agudeza visual entre 20/100 y 20/200, o grado 3 con agudeza del ojo mejor menor de 20/60. 5. Agudeza visual máxima menor de 20/200 o grado 4 con ojo mejor con agudeza menor de 20/60 6. Grado 5 con agudeza visual del ojo mejor menor de 20/60.	Función intestinal y vesical 1. Ligera disfunción (urgencia o retención) urinaria. 2. Moderada urgencia o retención o escasa incontinencia urinaria. 3. Frecuente incontinencia. 4. Precisa sondaje urinario. 5. Pérdida de la función vesical. 6. Pérdida de la función vesical e intestinal.

Figura 4
 Sistemas funcionales de la escala EDSS y puntuación.

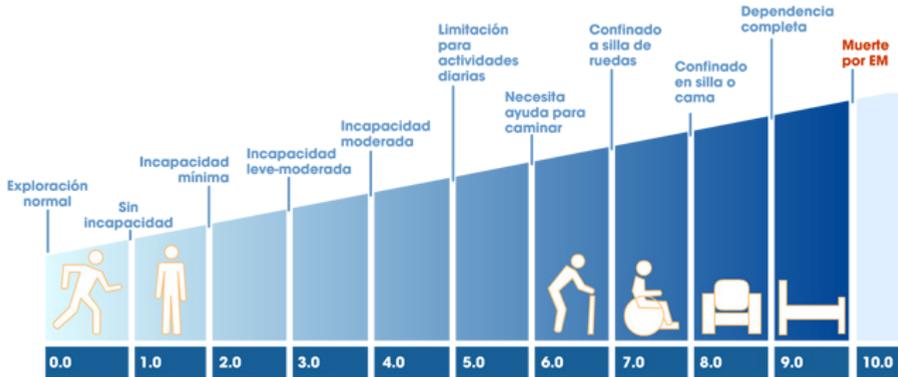


Figura 5
Representación visual de la escala EDSS.

En un subgrupo de pacientes, se realizó además la Escala Funcional Compuesta MSFC que incluye 3 subescalas (9-HPT, TW25F y el PASAT), que se explican a continuación, y se les pidió que completaran el Cuestionario sobre el impacto de la Fatiga MFIS.

La escala funcional compuesta comprende 3 pruebas¹⁸⁵:

- 25TWT: prueba de ambulación de los 25 pies, que mide la funcionalidad de los miembros inferiores (MMII). En ella, se cronometra el tiempo que tarda el paciente en caminar 7,625 metros de forma rápida y segura y se repite sin descansar. Se anota si usa apoyo uni- o bilateral para su realización. Se mide el tiempo en segundos y décimas y se calcula la media de los 2 ensayos.

- 9HPT: prueba de los 9 palitos, que mide la funcionalidad de los miembros superiores (MMSS). Consiste en realizar 2 veces con cada mano una prueba de colocar 9 palitos en unos agujeros y retirarlos. Se mide en segundos y décimas y se calcula la media de los 2 ensayos en cada mano (dominante y no dominante).

- PASAT: mide la atención, velocidad de procesamiento de la información, la concentración y el cálculo. El paciente escucha en una

grabación un número cada tres segundos durante 3 minutos y deberá sumar cada nuevo número al inmediatamente anterior. Se realiza primero un ensayo y después el test cuantificando los aciertos de los 60 posibles.

Debido a que cada dimensión se cuantifica con diferentes variables, se calcula el índice Z de cada una de ellas para poder sumarlas y se utiliza para ello las medias y las DE (desviaciones estándar) de las bases de datos de los enfermos de EM que fueron analizadas cuando se desarrolló esta escala por el NMSS Clinical Outcomes Assessment Task Force¹⁸⁶.

La fórmula de MSFC es = $(Z \text{ brazos} + Z \text{ pies} + Z \text{ PASAT}) / 3$, donde: $Z \text{ brazos} = [1/(\text{media } 9\text{HPT}) - 0,0439]/0,010$; $Z \text{ pies} = -(\text{media } 25\text{p} - 9,5353) / 11,4058$; y $Z \text{ PASAT} = (\text{aciertos} - 45, 0311)/12,0771$. Para que las 3 medidas tengan la misma dirección, es decir, que el aumento numérico coincida con un mejor estado funcional, se cambió el signo en el 25TWT y se invirtió el resultado del 9HPT.

La escala modificada sobre el impacto de la fatiga MFIS se elaboró por un grupo de expertos en EM de la MS National Society en 1998. Consta de 21 ítems y se divide en 3 subescalas: la física, con 9 ítems, la cognitiva con 10 ítems y la social con 2 ítems. La puntuación oscila de 0 a 84. En esta escala no existe un punto de corte establecido por los autores, aunque se sugiere la puntuación de 38 como la que mejor diferencia entre grupos¹⁸⁷.

La Escala Funcional Compuesta MSFC, cuando había disponibilidad, fue realizada por enfermería especializada de la Unidad de EM del Hospital Clínico (ABF) y después, los pacientes completaban el Cuestionario de la escala modificada sobre el impacto de la Fatiga MFIS.

4.4.4. Revisión de RM cerebrales y medulares de selección

Posteriormente, se revisaron las RM cerebrales y medulares realizadas en los respectivos centros al inicio de la enfermedad, denominadas *RM de selección*, recogiendo la fecha de realización y los siguientes datos:

4.4.4.1. RM cerebral.

Nº de lesiones en T2/Flair axial (0, 1-9, 10-20, >20 lesiones), distribución de las lesiones (yuxtacorticales, >2 lesiones periventriculares, infratentoriales), presencia de lesiones captantes de gadolinio. En base a estos datos, se recogió el nº de criterios de Barkhof-Tintoré que cumplían y, teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de McDonald revisados en 2010, se recogió si cumplían criterios de DIS (Swanton) y DIS (Montalban) en esa RM inicial.

4.4.4.2. RM medular cervical.

Presencia de lesión(es) en el T2 sagital y características de la(s) misma(s): nodular, alteración de señal difusa o nódulo-difusa (cuando presentaban lesiones focales y alteración difusa de señal). Nº de lesiones focales en el T2-sagital.

Los estudios de *RM de selección* habían sido realizados en los respectivos centros (Hospital Clínico y Hospital la Fe de Valencia), en equipos de 1,5 T, siguiendo un protocolo de consenso en ambos hospitales sobre las secuencias de adquisición de imagen para las RM cerebrales que incluye T1 sagital, T2 y FLAIR axiales, FLAIR sagital y T1 con gadolinio axial. Para las RM medulares cervicales no existe consenso en las secuencias de adquisición, si bien todos los estudios disponían de sagital T1 y T2 y, en los casos de mielitis, se incluía un T1 sagital con gadolinio con el fin de caracterizar bien la afectación medular y, sobre todo si la clínica era grave, descartar otras posibilidades diagnósticas

alternativas de LETM como la NMO y la FAV dural. Además, en algunos casos se incluyeron las secuencias DP o STIR, también en el plano sagital.

4.4.5. Clasificación de los pacientes en función del tipo de afectación medular cervical.

Finalmente, en función del tipo de afectación medular cervical en la *RM de selección*, se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos⁸⁷:

- **Sin lesión medular**

- Presencia de lesión(es) medular(es) nodular(es): lesiones focales o circunscritas que aparecen como áreas de hiperintensidad de señal en T2, bien delimitadas respecto al tejido circundante: **patrón nodular**.

- Presencia de alteración de señal difusa medular cervical: aparecen como áreas ligeramente hiperintensas en T2, DP y STIR, pobremente delimitadas respecto al tejido medular circundante: **patrón difuso**.

- Coexistencia de alteración difusa de señal y lesiones focales: patrón mixto **nódulo-difuso**.

Para el análisis de los datos, se incluyó el patrón mixto nódulo-difuso en el patrón difuso porque este patrón se caracteriza por presentar una alteración difusa de señal con lesiones focales sobreañadidas.

La revisión de las imágenes medulares fue realizada por la doctoranda y los neurólogos titulares de las respectivas Unidades de EM de sendos hospitales (FCF y BCE), éstos últimos, de forma ciega a las historias clínicas. En los casos en los que no coincidía el patrón medular, un neurorradiólogo experto en resonancia, revisaba las imágenes (JLLG). El coeficiente kappa de concordancia intraobservador de este neurorradiólogo en la determinación del patrón de afectación medular en un estudio previo fue del 0.7 ($p < 0,0001$)⁹⁵.

Se intentó recoger un número homogéneo de pacientes de cada

grupo, en función del tipo de afectación medular cervical.

4.5. RM cerebral y medular de estudio.

Una vez realizada la visita basal, se programaba en un plazo no superior a un mes, la *RM de estudio*.

Esta resonancia se realizó en la Clínica Quirón de Valencia en un aparato de 3 Teslas de fuerza de campo magnético, modelo Philips Achieva 3.0 Teslas (Philips Medical Systems, Holanda), con tecnología MultiTransmit.

4.5.1. Protocolo de adquisición de RM.

Las características técnicas de las secuencias realizadas se recogen a continuación:

4.5.1.1. Protocolo cerebro (Ver Tabla 1).

Tabla 1

Características técnicas de las secuencias adquiridas en la RM cerebral.

Cerebro secuencia	TSE-T2HR	T1-3D
Orientación	Transversal	Transversal
TR	3650 ms	13,14 ms
TE	80 ms	7,4 ms
NEX	2	1
Ángulo	90°	8°
Espesor corte	2,5 mm	90 mm
Vóxel	0,45 x 0,45 x 2,5 mm	0,49 x 0,90 x 1 mm
Nº de cortes	46	160
Tipo adquisición	4 min 50 seg	5 min 30 seg

TR: tiempo de repetición, TE: tiempo de eco, NEX: nº de excitaciones o adquisiciones; tpo: tiempo; TSE-T2HR: imagen potenciada en T2 turbo spin eco, T1-3D: imagen potenciada en T2, en 3 dimensiones; mm: milímetros, ms: milisegundos, min: minutos, seg: segundos, tpo: tiempo.

4.5.1.2. Protocolo médula cervical (Ver Tabla 2).

Tabla 2

Características técnicas de las secuencias adquiridas en la RM medular cervical.

ME. Secuencia	T2-TSE	STIR	FLAIR 3D	MTC	DTI
Orientación	Sagital	Sagital	Transversal	Transversal	Transversal
TR	2572 ms	3500 ms	4800 ms	99,5 ms	5843 ms
TE	120 ms	80 ms	318 ms	6,6 ms	60 ms
NEX	3	3	6	1	2
Ángulo	90°	90°	90°	20°	90°
Espesor corte	2,75 mm	3 mm	5,2 mm, esp entre cortes 2,6 mm	5,2mm, esp entre cortes 3 mm	2 mm
Vóxel	0,49 x 0,49 x 2,75 mm	0,49 x 0,49 x 3 mm	0,49 x 0,49 x 2,6 mm	0,50 x 0,50 x 3 mm	0,86 x 0,86 x 2 mm
Nº de cortes	15	13	37	32	48
Tpo. Adquisición	2min 30seg	4 min	7 min 25 seg	7 min 50 seg	4 min 40 seg
Inversion time		250 ms	1650 ms		
Nº direcciones					16
Valores b					0 - 400

TR: tiempo de repetición, TE: tiempo de eco, NEX: nº de excitaciones o adquisiciones; tpo: tiempo; T2-TSE: imagen potenciada en T2 turbo spin eco, STIR: secuencia short-tau inversion recovery, FLAIR 3D: secuencia del inglés fluid-attenuated inversion recovery, en 3 dimensiones, MTC: transferencia de magnetización, DTI: imagen por tensor de difusión; mm: milímetros, ms: milisegundos, min: minutos, seg: segundos, esp: espacio.

4.5.2. Análisis de la imagen.

4.5.2.1. Neuroimagen convencional.

A nivel de RM medular cervical, se recogieron los siguientes datos: número y características de las lesiones focales en T2 y STIR sagital, número de segmentos vertebrales afectados y patrón medular (sin lesión, nodular, nódulo-difuso, difuso). Se recogió también si hubo cambio de patrón medular con respecto a la *RM de selección* y el tiempo entre ambas resonancias.

Estos datos fueron recogidos por la doctoranda y los patrones de

afectación medular fueron revisados por un neurorradiólogo ciego a las historias clínicas (LMB).

4.5.2.2. Tractografía medular cervical.

El preprocesado de la imagen se realizó mediante el registro espacial deformable a través de las diferentes direcciones y el cálculo del modelo de tensor de difusión (FA, valores propios y vectores propios) utilizando la herramienta de la Extended Workstation de Phillips.

En el postproceso de la imagen adquirida por difusión, se realizó 2 ROI del conjunto del área transversal de la médula cervical, a nivel de C1-C2 y a nivel de C5, realizando el algoritmo de reconstrucción FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking). Se utilizó un ángulo de 27° y un FA mínima de 0,2. No se realizaron ROI específicas de los tractos de la ME debido al alto grado de volumen parcial en los mapas de DTI, que hacían difícil localizar de forma precisa los tractos anatómicos.

El análisis de difusión fue realizado por AAB, ingeniero de telecomunicaciones que forma parte del grupo de investigación biomédica en imagen del Hospital la Fe y es experto en el análisis de la técnica de difusión por RM aplicada a la Medicina.

De la tractografía medular realizada se obtuvieron los siguientes datos: FA (máxima y media), MD (media), difusividad paralela o axial (λ_{\parallel}) media y difusividad perpendicular o radial (λ_{\perp}) media. Además, se obtuvo el n° de fibras y el volumen del tracto.

4.5.2.3. Determinación del área transversa medular

La medición del área transversa de la ME se realizó a nivel del disco intervertebral C2-C3. Para ello, se ha utilizado la secuencia medular FLAIR 3D axial que tiene un espesor de cada corte de 5.2 mm,

seleccionándose de acuerdo con la secuencia T2-TSE sagital cervical, los 3 cortes consecutivos medulares entre el borde inferior del cuerpo vertebral C2 y el borde superior del cuerpo vertebral C3. (Ver Figura 6). Dichas imágenes se han transformado de formato DICOM (del inglés, digital imaging and communication in medicine) a NIFTI (del inglés, neuroimaging informatics technology initiative) mediante el software *dcm2niiGUI* para el postproceso de la imagen.

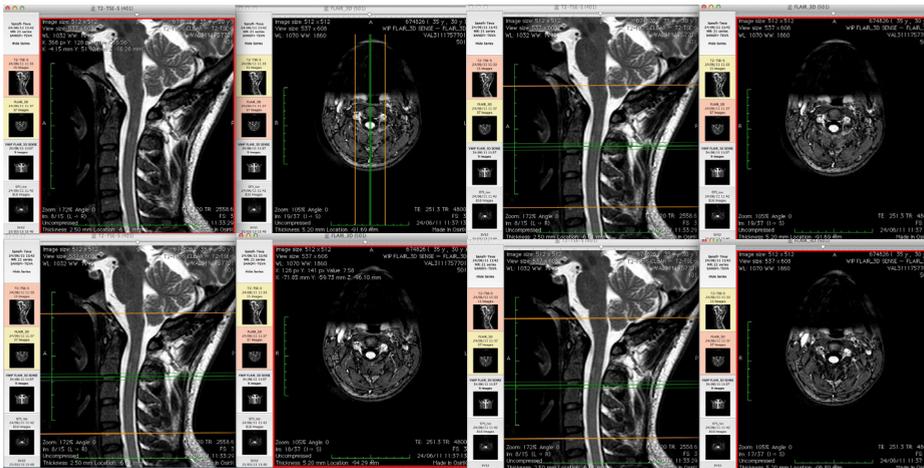


Figura 6
Selección de los cortes correspondientes al nivel del disco intervertebral C2-C3 de la secuencia FLAIR 3D axial cervical.

Posteriormente, mediante el software MIPAV (medical image processing, analysis and visualization), un neurólogo ciego a las historias clínicas de los pacientes (FGJ), ha segmentado de forma manual el área transversa medular de los 3 cortes axiales consecutivos (ver Figura 7.A-D), obteniéndose el área transversa medular de cada corte y del total, normalizándose por el número de cortes. Previamente, se realizaba una comprobación y corrección de los posibles errores mediante el software *micron* (ver Figura 8).

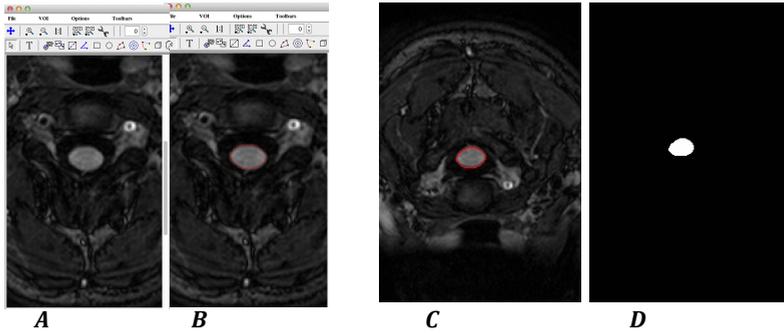


Figura 7

Segmentación manual del área medular.

Imágenes del software MIPAV en las que a partir de la secuencia axial (Fig. 7.A) se determina el área medular (Fig. 7.B-C), y se crea una máscara lesional (Fig. 7.D) con la que poder corregir los posibles errores posteriormente mediante software mricron.



Figura 8

Comprobación y corrección del área medular mediante software mricron.

4.5.2.4. Volumetría cerebral.

Se ha realizado un estudio volumétrico cerebral mediante el paquete de software de FSL (FMRIB Software Library–University of Oxford). Dicho paquete de software aplica complejos algoritmos de postproceso de imagen para el cálculo volumétrico de las distintas imágenes cerebrales de la secuencia 3D-T1 axial de RM.

No se ha realizado el cálculo del volumen lesional en T2 ni máscara de lesiones en T2 debido a que, como otros grupos han publicado previamente^{89,168}, con la secuencia T2 axial cerebral que disponíamos no se obtenía ninguna segmentación automática satisfactoria y la realización manual de las máscaras de lesiones es muy costosa y requiere mucho tiempo, reduciéndose la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados. Esto puede llevar a una infraestimación del volumen de SB cerebral en nuestro estudio.

Para el cálculo de los volúmenes cerebrales, se ha aplicado un flujo de trabajo automatizado en FSL, conocido como SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy). SIENA es un paquete de programas de FSL automatizado para estudios transversales (una sola RM - SIENAx) o longitudinales (cambio de volumen cerebral entre dos RM separadas en el tiempo - SIENA) de pérdida de volumen cerebral.

En nuestro estudio, se ha aplicado el SIENAx que calcula el volumen total del tejido cerebral a partir de una imagen de RM, normalizada para el tamaño del cráneo. Usa varios programas de FSL. En primer lugar, extrae y aísla el tejido cerebral. La imagen del cerebro es entonces alineada al espacio MNI152 (espacio anatómico estándar producido por la superposición de 152 cerebros de voluntarios sanos caucásicos en Montréal, Canadá) mediante el programa FLIRT (FMRIB's linear image registration tool). De esta forma, se obtiene un factor de escala volumétrica que se usará para la normalización del tamaño de la cabeza. Mediante el programa FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) se produce la segmentación del tejido cerebral con la estimación de los volúmenes parciales, obteniéndose el cálculo del volumen del parénquima cerebral normalizado, de la sustancia gris total, sustancia gris periférica, sustancia blanca, y del líquido cefalorraquídeo ventricular, de una imagen de RM 3D T1 axial cerebral¹⁸⁸⁻¹⁹¹.

Se ha recogido los siguientes datos de la volumetría cerebral realizada: NBV (volumen cerebral normalizado), NWMV (volumen de sustancia blanca cerebral normalizado), NGMV (volumen de sustancia gris cerebral normalizado), NPGMV (volumen de sustancia gris cerebral periférica normalizado) y BPF (fracción de parénquima cerebral).

4.6. Análisis estadístico.

Mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20 para Mac se realizó el análisis estadístico.

4.6.1. Análisis descriptivo.

Las variables continuas fueron exploradas para comprobar si su distribución se ajustaba a la distribución normal. Para constatar la bondad de ajuste de la muestra a la distribución normal, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo el grado de significación mediante la prueba de Lilliefors. Se rechazó el supuesto de normalidad si el valor de p era $< 0,05$.

Las variables continuas se presentan en forma de media y desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal o bien en forma de mediana y intervalo intercuartílico (IIC) entre el percentil 25 y el percentil 75 si no se distribuyen de forma normal.

Las variables categóricas se expresan en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

4.6.2. Comparación entre grupos.

Para comparar variables categóricas entre los grupos en función del patrón de afectación medular se utilizó la prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher en tablas 2x2 cuando los valores esperados fueron menores de 5.

Para la comparación de variables continuas de distribución normal entre los grupos en función del patrón de afectación medular, se utilizó el test ANOVA de un factor, comprobando la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. Cuando no había homogeneidad de varianzas, se utilizó la significación del test tras corregir los grados de libertad. Se estimaron las varianzas inter e intra-grupo y se calcularon los intervalos de confianza (IC) al 95% para las medias.

Cuando las variables no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis, mediante el procedimiento “*Npar test*” de SPSS.

4.6.3. Análisis y comparación de correlaciones lineales.

Para analizar el grado de correlación lineal entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson en variables con distribución normal y la Rho de Spearman en variables no paramétricas.

Se ha utilizado modelos de regresión lineal múltiple para predecir la discapacidad medida por la EDSS, previa transformación logarítmica de dicha variable puesto que no sigue una distribución normal, y por las subescalas de la Escala Funcional Compuesta MSFC.

4.6.4. Nivel de significación.

Se fijó un nivel de significación de 0.05. En las comparaciones múltiples se corrigió el grado de significación siguiendo el criterio de Bonferroni, considerando significativa una p menor a $0,05/n^{\circ}$ de comparaciones.

5. RESULTADOS

5. Resultados.

5.1. Descripción de la selección de muestra.

De los aproximadamente 1.600 pacientes incluidos en la base de datos GEM, 1023 procedían de los Hospitales la Fe y Clínico de Valencia, de los cuales 418 pacientes tuvieron su primer brote después de enero de 2004. De ellos, se excluyeron 32 (7,6%) EMPP, 56 CIS (13,4%), 5 RIS (1,2%) y 49 (11,7%) pacientes con diagnóstico de "No-EM". También se excluyó a 18 (4,3%) pacientes a los que se les había perdido el seguimiento.

De los 258 pacientes que se preseleccionaron, 170 (65,9%) no tenían RM medular en los 2 primeros años.

Se reclutaron 88 pacientes inicialmente en la consulta que cumplían los criterios de inclusión.

De éstos, se descartaron en la visita basal: 3 pacientes por intención activa de embarazo, 5 pacientes por presentar realmente formas progresivas desde el inicio (2 EMPP y 3 EMPR), 4 pacientes en los que no fue posible recuperar las imágenes de RM medular en el PACS y 3 pacientes que habían sufrido brote en los últimos 3 meses.

Tras la realización de la *RM de estudio*, se descartaron posteriormente 8 pacientes, 5 de los cuales no tenían un estudio óptimo de DTI y 3 pacientes con un estudio subóptimo cerebral.

Además, previo al análisis de los resultados, se excluyó una paciente con historia clínica de brotes recurrentes de mielitis y NO sin secuelas, con patrón difuso-nodular en resonancia medular cervical y Ac anti-AQP4 negativos en suero repetidos, en la que se ha detectado Ac anti-

MOG positivos en suero, dada la posibilidad de una NMO seronegativa como posible diagnóstico alternativo a la EM.

Finalmente, se incluyeron 64 pacientes en el estudio (ver Figura 9).

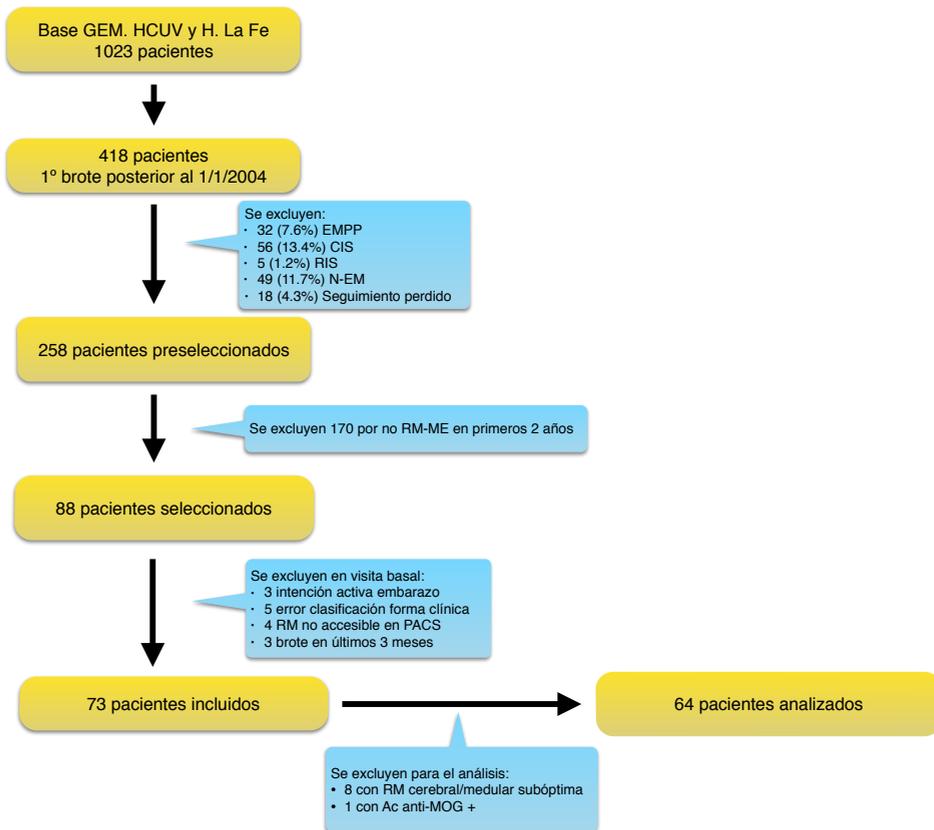


Figura 9
Algoritmo de selección de pacientes.

5.2. Características de la muestra.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 3. De los 64 pacientes, 47 (73,4%) pertenecían al Hospital Clínico y 17 (26,6%) al Hospital la Fe. La población de estudio tuvo una edad media (DE) de 35,25 (8,94) años y 44 (68,8%) eran mujeres.

En el momento de la visita del estudio, 62 de los pacientes eran formas Remitentes-Recurrentes de EM y solo 2 pacientes eran EMSP. El tiempo medio de evolución de la enfermedad en nuestra muestra fue de 4,7 años (DE 1,85).

Clínicamente, 32 pacientes (50%) debutaron con mielitis, 14 (21,9%) con brote de troncoencéfalo-cerebelo y 9 (14,1%) con NO. En 4 pacientes (6,3%) el brote fue hemisférico, en otros 4 (6,3%) fue polirregional y en un paciente (1,6%), de localización indeterminada. Los brotes iniciales dejaron secuelas (con una EDSS \geq 2) en 16 pacientes (25%).

La mediana (IIQ) del nº de brotes en los dos primeros años de evolución de la enfermedad fue de 2 (1-3) y del nº total de brotes recogidos a lo largo de la evolución de la enfermedad, de 3 (2-4). La tasa anualizada de brotes (TAB) media fue 0.77 (0.54). La EDSS mediana a los 2 años de evolución de la enfermedad en nuestros pacientes fue de 1.5 (1-2); dos pacientes tenían una evolución menor de 2 años (de 20 y 22 meses respectivamente). El índice de progresión por año medio en la población de estudio fue de 0,52 (0,37).

Respecto al **tratamiento** modificador de enfermedad que llevaban los pacientes en el momento de la visita, 34 (53,1%) recibían tratamiento de 1º línea, 18 (28,1%) tratamiento de 2º línea, 5 (7,8%) recibían o habían recibido otro tipo de tratamientos (trasplante autólogo de médula ósea -TAMO-: 1, rituximab: 3 y ciclofosfamida 1) y 7 (10,9%) no llevaban ningún tratamiento. La mediana de tratamientos recibidos en el momento de la visita fue de 1 (1-2).

En las **RM cerebrales de selección**, realizadas al inicio de la enfermedad, solo un paciente (1,6%) no tenía lesiones cerebrales, 24 (37,5%) tenían entre 1 y 9 lesiones, 21 (32,8%) entre 10 y 20 lesiones,

y 18 pacientes (28,1%) más de 20 lesiones. En cuanto a la distribución de las mismas, 56 pacientes (87,5%) tenían lesiones yuxtacorticales y periventriculares, 37 (57,8%) tenía lesiones infratentoriales y 49 (76,6%) tenía lesiones medulares. En el 54,7% de los pacientes (35) había lesiones captantes de contraste en la RM cerebral inicial. Con todo, 54 pacientes (84,4%) cumplían 3 ó 4 criterios de Barkhof-Tintoré en estas RM iniciales. Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de McDonald revisados de 2010, se revisaron las imágenes y 61 pacientes (95,3%) cumplían criterios de DIS (Swanton) y 32 pacientes (50%) cumplían criterios de DIT (Montalbán) en estas RM iniciales.

En las **RM medulares de selección** para el estudio, 15 pacientes (23,4%) no tenían lesión medular objetivable, 31 pacientes (48,4%) tenían lesiones focales únicas o múltiples definiendo el patrón de afectación medular nodular, 5 pacientes (7,8%) tenían alteraciones de señal difusas en la RM medular cervical definiendo el patrón difuso y 13 pacientes (20,3%) tenían afectación focal y difusa (patrón mixto nódulo-difuso). Las frecuencias referidas de los distintos tipos de afectación medular no pueden considerarse en términos absolutos como datos de prevalencia puesto que uno de los criterios de selección de los pacientes fue el patrón medular cervical con el fin de explorar los diferentes tipos de afectación, lo cual constituye un sesgo de selección.

La mediana del nº de lesiones medulares cervicales observadas fue de 2,5 (IIQ 1-5). De las 49 (76,6%) RM medulares realizadas con contraste, había captación de contraste en 20 pacientes (40,8%).

A 59 pacientes (92,2%) se les determinó las **BOC IgG** en suero y LCR resultando positivas en 45 (76,3%) y a 43 pacientes (67,2%) se les determinó también las **BOC IgM** resultando positivas en 21 (48,8%). El discretamente bajo porcentaje de positividad para las **BOC IgG** en nuestro

estudio podría deberse a que la punción lumbar se había realizado en algunos casos durante el ingreso hospitalario en brote y en tratamiento con esteroides intravenosos (IV), pudiendo resultar en falsos negativos.

Del conjunto de la población de estudio, se realizó la determinación de **Ac anti-AQP4** a 24 pacientes (37,5%) siendo negativo en todos; de ellos, 13 (68,4%) de los 19 pacientes con patrón medular difuso o mixto y 11 (36,7%) de los 30 pacientes con patrón medular nodular.

De nuestra muestra, 20 pacientes (31,2%) solo habían sufrido brotes de mielitis y/o NO, si bien, 7 de ellos (35%) habían sufrido un único brote (3 NO y 4 mielitis). En este subgrupo, 4 pacientes (20%) no tenían lesión medular, 5 (25%) tenían un patrón medular difuso o nódulo-difuso y 11 (55%) tenían un patrón nodular en la *RM medular cervical de selección* (y no cambió en la *RM del estudio*); se les determinó los Ac anti-NMO a 9 de los 20 pacientes (45%), que incluía a todos los pacientes con patrón difuso o nódulo-difuso y en todos resultó negativo en las 2 determinaciones con métodos diferentes.

Tabla 3.
Características generales de la muestra.

Variable	N = 64*
Hospital: Fe/Clínico, n (%)	17(26,6)/47(73,4)
Edad, media (DE) en años	35,25 (8,94)
Género: Mujer, n (%)	44(68,8)
Forma enfermedad: EMRR/EMSP, n(%)	62(96,9)/2(3,1)
Tiempo evolución enfermedad, media (DE), años	4,7(1,85)
Clínica 1ºBrote: n (%)	
• Mielitis	32(50)
• NO	9(14,1)
• Troncoencéfalo-cerebelo	14(21,9)
• Polirregional	4(6,3)
Brotos con secuelas (EDSS≥2), n (%)	16(25)
Nº brotes 2 primeros años, mediana (IIQ)	2(1-3)
TAB, media (DE)	0,77(0,54)
Índice progresión, media (DE)	0,52(0,37)
Tiempo hasta EDSS 3, media (DE), en años	1,9(2,18)
Tratamiento actual: n (%)	
• No tratamiento.	7(10,9)
• De 1º línea.	34(53,1)
• De 2º línea.	18(28,1)
• Otros.	5(7,8)
Nº tratamientos recibidos, mediana (IIQ)	1(1-2)
RM cerebral inicial de selección: n (%)	
- Nº lesiones:	
• 0	1(1,6)
• 1-9	24(37,5)
• 10-20	21(32,8)
• >20	18(28,1)
- Distribución:	
• Periventriculares:	56(87,5)
• Yuxtacorticales:	56(87,5)
• Infratentoriales:	37(57,8)
• Medulares:	49(76,6)
- Lesiones captantes de gadolinio: N=62	35(54,7)
- Cumplen >2 criterios de Barkhof-Tintoré	54(84,4)

RM medular de selección:	
- Nº lesiones focales, mediana (IIQ)	2,5(1-5)
- Patrón de afectación medular: n (%)	
• No lesión	15(23,4)
• Patrón nodular	31(48,4)
• Patrón difuso	5(7,8)
• Patrón mixto nódulo-difuso	13(20,3)
- Lesiones captantes de contraste: n (%) N=49	20(49,8)
BOC IgG positivas: n (%) N=59	45(76,3)
BOC IgM positivas: n (%) N=43	21(48,8)
Ac antiAQP4 positivos: n (%) N=24	0

*DE: desviación estándar, %: porcentaje, IIQ: intervalo intercuartílico, EMRR: EM remitente-recurrente, EMSP: EM secundariamente progresiva, TAB: tasa anualizada de brotes, RM: resonancia magnética, BOC: bandas oligoclonales, Ac antiAQP4: auto-anticuerpos anti-acuaporina 4. *La N es de 64 pacientes excepto en las variables que se especifica concretamente el nº de pacientes.*

Los datos obtenidos de la exploración neurológica de la visita del estudio se recogen en la Tabla 4. La EDSS mediana fue de 2 (1,5-2,5) y 13 pacientes (20,3%) tenían una EDSS ≥ 3 en el momento del estudio. El tiempo medio en alcanzar la EDSS de 3 fue de 1,9 años (2,18). Solo un paciente tenía una EDSS de 6 desde los 4,7 años de evolución de su enfermedad. Los 2 pacientes con formas EMSP, tardaron 4,6 y 4 años en convertir, respectivamente.

A un subgrupo de 31 pacientes (48,4%) se les realizó la escala funcional compuesta (MSFC): el tiempo medio de realización del test de ambulación (25TWT) fue de 4,6 segundos (0,83), con un z score medio de 0,43 (0,07); en la medición de la funcionalidad de los MMSS con el 9HPT, el tiempo medio para su realización con la mano dominante fue de 20,1 segundos (3,5) y con la mano no dominante de 21,4 segundos (3,44), con un z score medio de 0,54 (0,72). En la valoración de la esfera cognitiva con el PASAT, el número medio de aciertos fue de 44,6 (10,75) y el z score medio de -0,04 (0,89). Además de la MSFC, a este subgrupo de pacientes se les pasó el cuestionario sobre el impacto de la fatiga MFIS

y la puntuación media fue de 30,97 (18,32). Once pacientes (35,5%) tuvieron una puntuación mayor de 38, sugestivo de un impacto negativo significativo debido a la fatiga en su vida cotidiana.

Tabla 4.

Escalas de valoración neurológica derivadas de la exploración en la visita del estudio.

Exploración en visita de estudio	N= 64^a y 31^b
EDSS, mediana (IIQ) ^a	2 (1,5-2,5)
25TWT, media (DE), en seg ^b	4,6 (0,83)
Z score 25TWT, media (DE) ^b	0,43 (0,07)
9HPT mano dominante, media (DE), seg ^b	20,1 (3,5)
9HPT mano no-dom, media (DE), seg ^b	21,4 (3,44)
Z score 9HPT, media (DE) ^b	0,54 (0,72)
PASAT, media (DE), n ^o aciertos ^b	44,6 (10,75)
Z score PASAT, media (DE) ^b	-0,04 (0,89)
MFIS, media (DE), puntuación ^b	30,97 (18,32)

^aN=64 para la EDSS (escala de discapacidad de Kurtzke para la EM; del inglés, Expanded Disability Status Score); ^bN=31 para la MSFC (escala funcional compuesta para la EM) que incluye: 25TWT: test de ambulación de los 25 pies, 9HPT: test de los 9 palitos y PASAT: del inglés, Paced Auditory Serial Addition Test. ^bN=31 también para la MFIS: escala modificada sobre el impacto de la fatiga. IIQ: intervalo intercuartílico, DE: desviación estándar, seg: segundos, no-dom: no dominante.

Los hallazgos obtenidos en la **RM cerebral y medular cervical de estudio** se resumen en la Tabla 5. El tipo de afectación medular fue nodular, única o múltiple en 30 pacientes (46,9%) y 19 pacientes (29,7%) mostraban alteración difusa de señal, sola en 7 casos (10,9%), o con lesiones focales sobreimpuestas en 12 casos (18,8%). Quince pacientes (23,4%) no tenían lesión medular objetivable (Ver Figuras 10-13). El patrón medular se mantuvo estable en el tiempo con respecto a la **RM medular de selección** en 59 pacientes (92,2%). El tiempo medio entre la realización de ambas RM medulares fue de 4,1 años (1,7). Los 5 casos en los que cambió el patrón medular de la **RM de selección** a la **RM de estudio** se explican a continuación: un caso que no tenía lesión en RM inicial,

tenía una lesión nodular en la *RM del estudio*; en 3 casos con afectación nodular al inicio, uno de ellos, no tenía lesión objetivable en la *RM del estudio* y dos tenían una afectación nódulo-difusa en la *RM del estudio*; por último, un caso con afectación nódulo-difusa al inicio, se clasificó posteriormente en la *RM de estudio* como con afectación nodular múltiple (>4 lesiones focales cervicales) sin clara alteración difusa asociada.

Se muestran a continuación ejemplos de los diferentes patrones de afectación medular cervical en las Figuras 10-13.

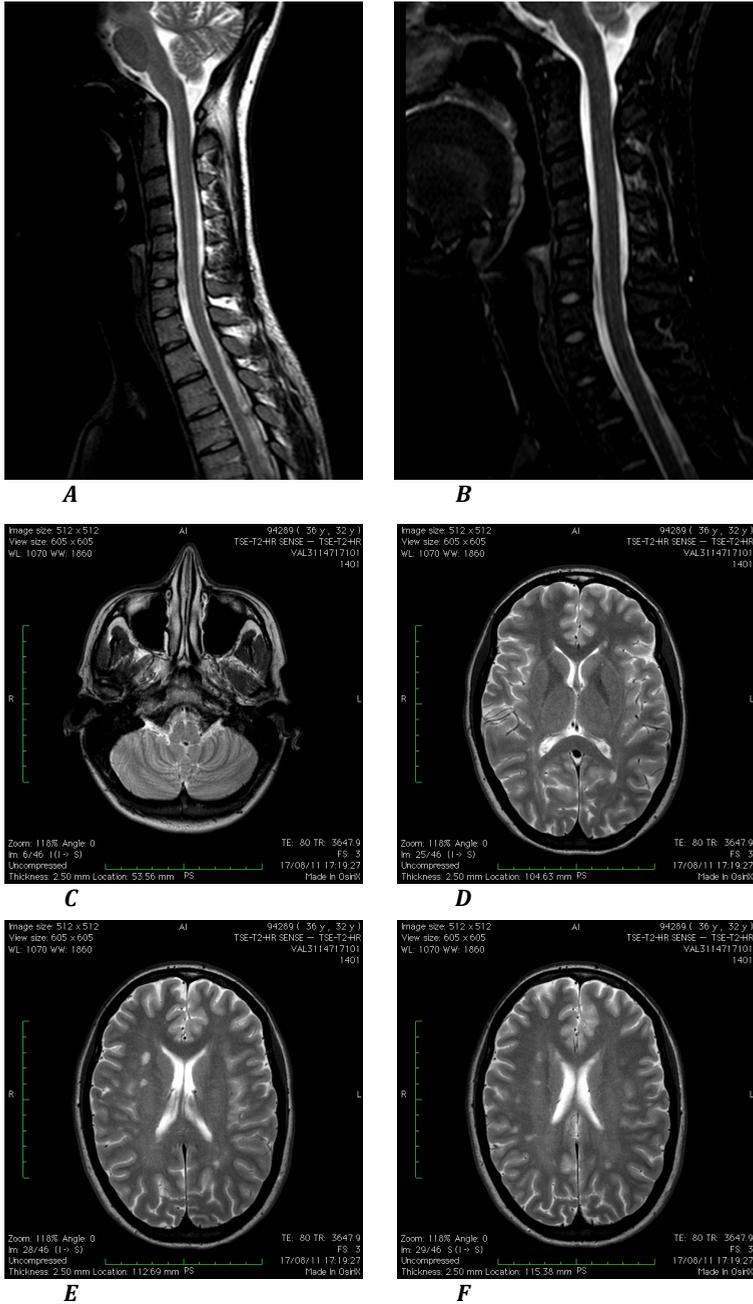


Figura 10.

Ejemplo de ausencia de lesión medular.

Paciente mujer de 32 años. Historia de 2 NO con recuperación completa, BOC IgG+. 5.6 años de evolución. Tto 1ª línea con buen control de la enfermedad. EDSS 1. Figura A: imagen cervical T2 sagital. Figura B: imagen cervical STIR sagital. Figuras C-F: imágenes axiales T2 cerebrales.

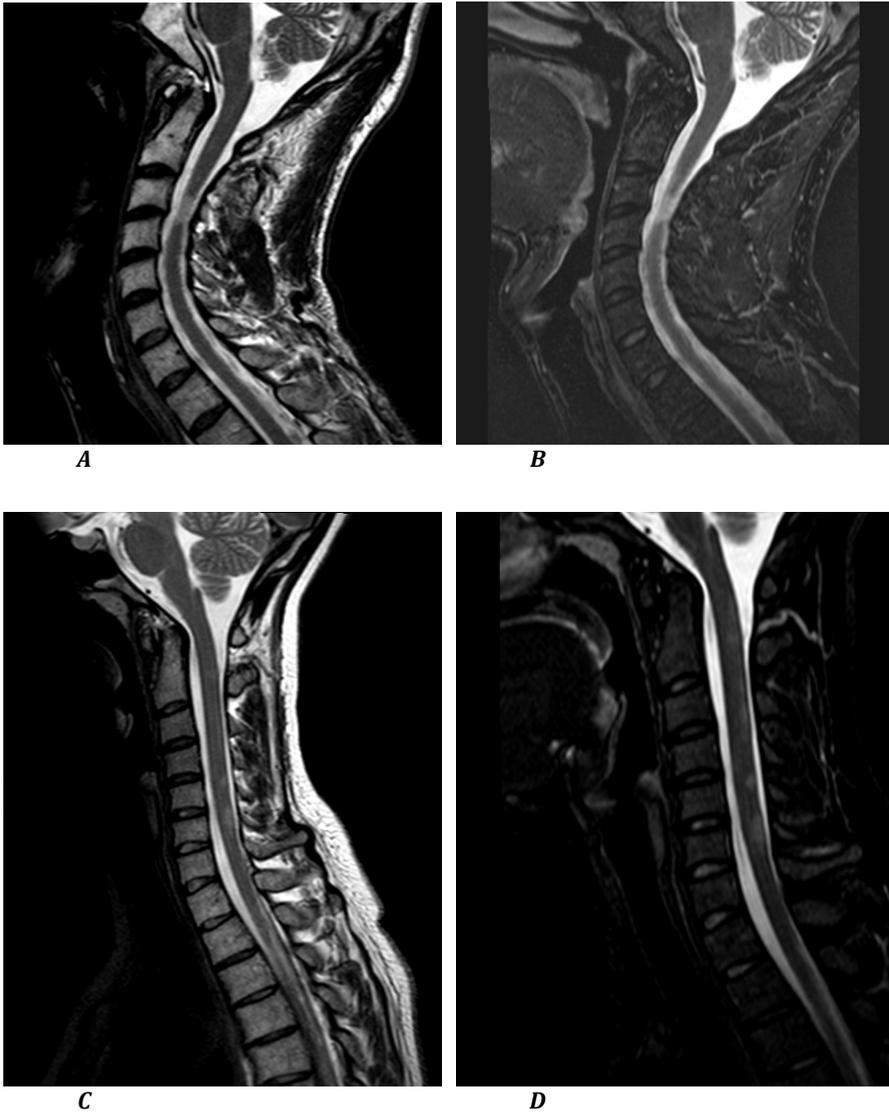


Figura 11.

Ejemplos de afectación medular nodular, única y múltiple.

Figuras A y B: lesión nodular única en secuencias sagitales T2 y STIR de RM-ME cervical de paciente varón de 40 años. Duración enfermedad 2 años e historia de 3 brotes: 1º mielitis sensitivo-motora; 2º y 3º de troncoencéfalo-cerebelo. EDSS 2.5. Tto de 2ª línea (fingolimod) con buen control de la enfermedad. Figuras C y D: afectación medular nodular múltiple con lesiones bien definidas en secuencias sagitales T2 y STIR en RM-ME cervical de paciente mujer de 29 años con 7 años de evolución de la enfermedad, con 3 brotes en los 2 primeros años de evolución y TAB de 0.29, en distintas localizaciones del SNC, pero con buena recuperación de los mismos. Tto de 2ª línea (natalizumab) con buen control de la enfermedad en la actualidad.

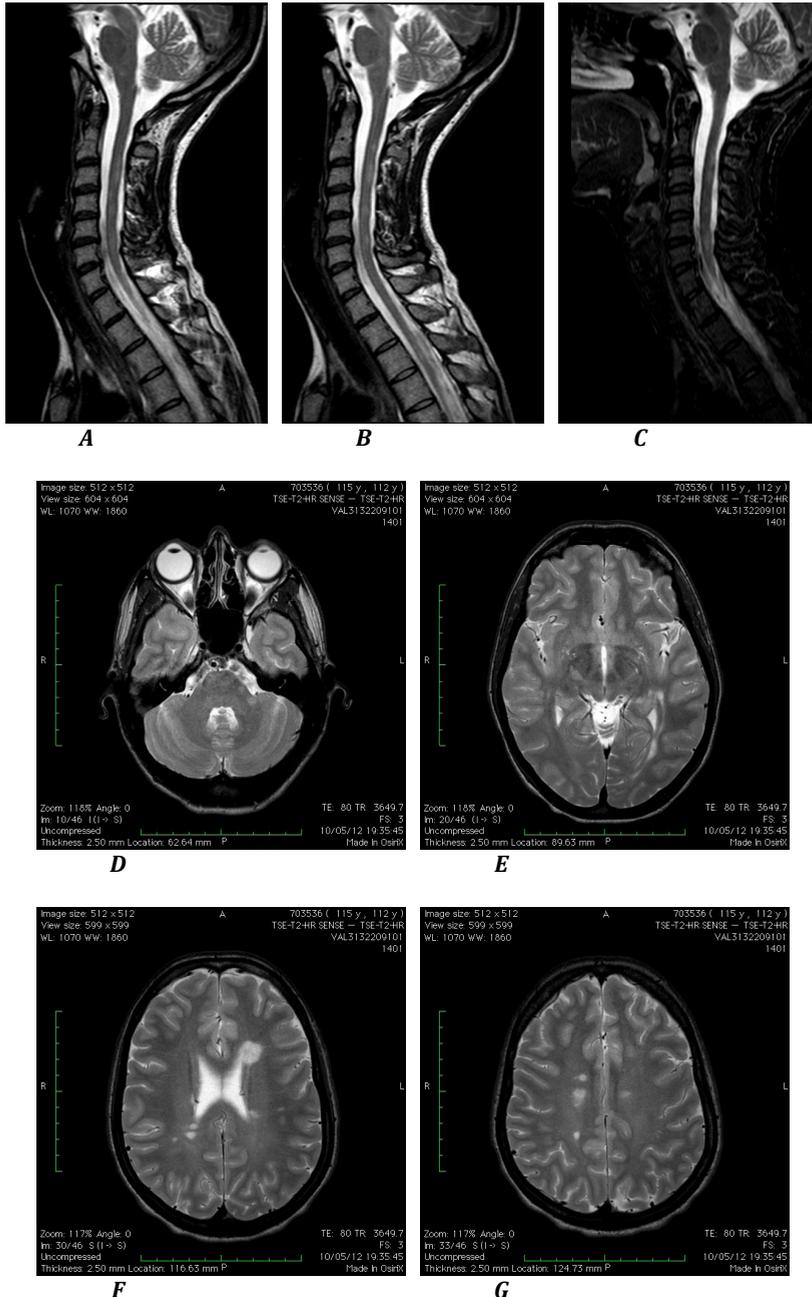


Figura 12.

Ejemplo de afectación medular nódulo-difusa.

Figuras A y B: secuencias sagitales medulares cervicales T2; figura C: secuencia STIR sagital cervical. Figuras D-G: imágenes T2 axiales cerebrales. Paciente mujer de 28 años con una duración de enfermedad de 3.5 años. Historia de 4 brotes en 2 años en distintas localizaciones del SNC y TAB 0.43, pero con buena recuperación de los mismos. Tto 2ª línea: natalizumab con muy buen control de la enfermedad. EDSS actual 1.5.

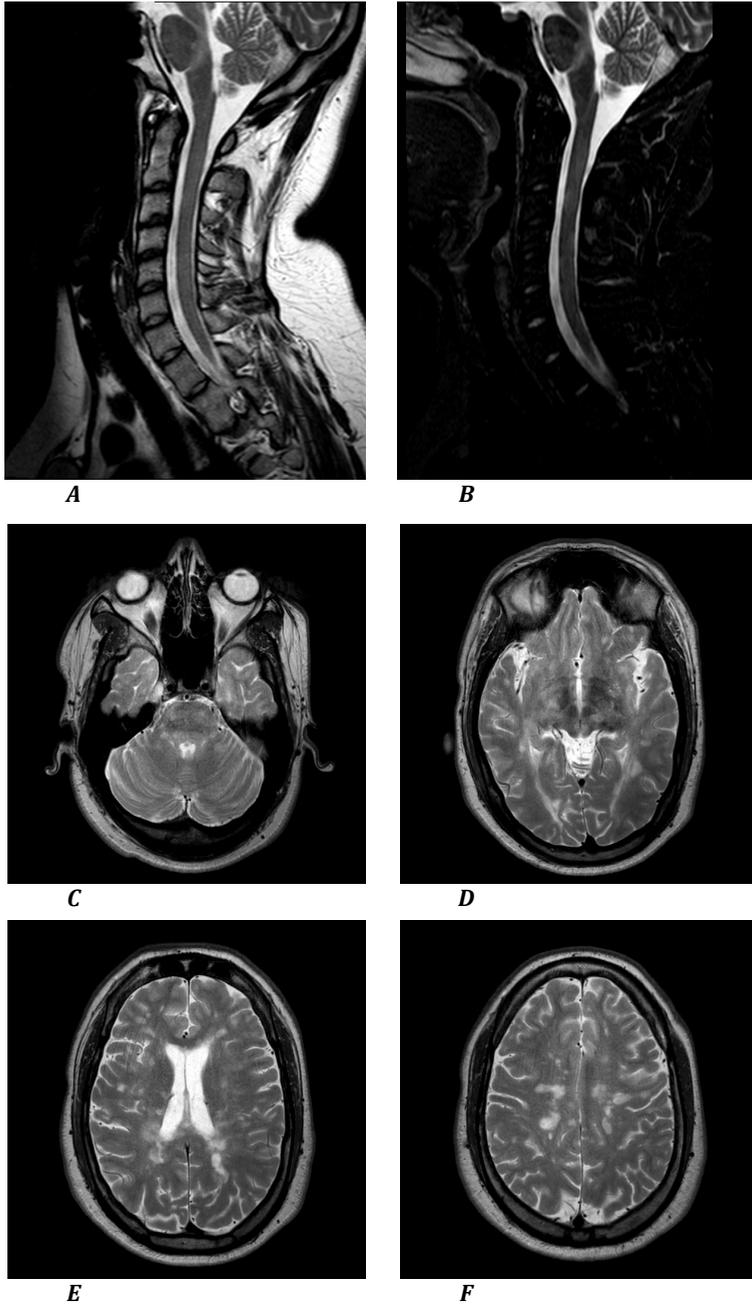


Figura 13.

Ejemplo de afectación medular difusa.

Figuras A y B: secuencias medulares cervicales sagitales T2 y STIR, respectivamente. Figuras C-F: imágenes cerebrales axiales en T2. Paciente varón de 22 años de edad con una duración de la enfermedad de 2.6 años con 2 brotes graves en los 2 primeros años de evolución de enfermedad, el primero polirregional y el segundo cerebeloso. BOC IgG e IgM positivas. Ac antiAQP4 negativos. Precisó TAMO para control de su enfermedad. EDSS actual: 4.

De los 42 pacientes (65,6%) con lesiones medulares focales cervicales, 15 (35,7%) tenían una única lesión y 20 (47,6%) entre 2 y 4 lesiones; el nº medio de lesiones focales fue de 2,8 (2). Las lesiones focales tenían los bordes bien definidos en 25 casos (59,5%) y ocupaban menos del 50% del área transversa medular en los estudios axiales también en 25 pacientes (59,5%); en 4 casos (6,3%) ocupaban más del 50% del área transversa medular y en 13 pacientes (31%) se objetivaron lesiones de los dos tipos.

La mediana de segmentos vertebrales afectados del conjunto de la muestra fue de 2 (1-5).

Respecto a las medidas derivadas del estudio de DTI-tractografía medular, el nº medio de fibras del conjunto de la ME cervical fue de 398,4 (111,2) y el volumen medio desde C1 a C5 fue de 7,56 mm³ (1,95). La FA media fue de 0,51 (0,03), la MD media fue de 1,02 (0,16)x10⁻³ mm²/seg, la difusividad paralela o axial (λ_{\parallel}) media fue de 1,53 (0,2) x10⁻³ mm²/seg y la difusividad perpendicular o radial (λ_{\perp}) media fue de 0,77 (0,13) x10⁻³ mm²/seg.

El área transversa medular cervical superior (UCCA) media medida a nivel del disco intervertebral C2-C3 fue de 82,44 mm² (8,38).

Las medidas obtenidas del análisis de la volumetría cerebral normalizadas fueron las siguientes: el volumen cerebral global (NBV) medio fue de 1478,8 cm³ (73,66), el volumen de SB cerebral (NWMV) medio fue de 740,33 cm³ (42,37) y el de SG cerebral (NGMV) de 738,47 cm³ (39,37); la mediana del volumen de SG periférica (NPGMV) fue de 613,47 cm³ (589,77 – 644,33). La fracción de parénquima cerebral (PBF) media fue 0,98 (0,01).

Tabla 5.
Hallazgos de la RM cerebral y medular cervical del estudio.

RM Cerebral-ME Cervical estudio	N = 64
Patrón medular cervical: n (%)	
• No lesión	15 (23,4)
• Nodular	30 (46,9)
• Difusa	7 (10,9)
• Nódulo-difusa	12 (18,8)
Nº lesiones ME cervical, media (DE)	2,8 (2)
Nºsegmentos vertebrales afectos, mediana (IIQ)	2 (1-5)
Tractografía medular	
• Nº fibras, media (DE)	398,4 (111,2)
• Volumen, media (DE), mm ³	7,56 (1,95)
• FA, media (DE)	0,51 (0,03)
• MD, media (DE), x10 ⁻³ mm ² /seg	1,02 (0,16)
• λ_{\parallel} , media (DE), x10 ⁻³ mm ² /seg	1,53 (0,2)
• λ_{\perp} , media(DE), x10 ⁻³ mm ² /seg	0,77 (0,13)
Área transversal medular, media (DE), mm ²	82,44(8,38)
Volumetría cerebral	
• NBV, media (DE), cm ³	1478,80 (73,66)
• NWMV, media (DE), cm ³	740,33 (42,37)
• NGMV, media (DE), cm ³	738,47 (39,37)
• NPGMV, mediana (IIQ), cm ³	613,47 (589,77 – 644,33)
• PBF, media (DE)	0,98 (0,01)

%: porcentaje, DE: desviación estándar, IIQ: intervalo intercuartílico, ME: médula espinal, FA: fracción de anisotropía, MD: difusividad media, λ_{\parallel} : difusividad paralela, λ_{\perp} : difusividad perpendicular, NBV: volumen cerebral global normalizado, NWMV: volumen de sustancia blanca cerebral normalizado, NGMV: volumen de sustancia gris cerebral normalizado, NPGMV: volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado, PBF: fracción de parénquima cerebral.

Se muestran a continuación ejemplos de imágenes de tractografía medular de los estudios realizados en función del tipo de afectación medular. Ver las Figuras 14-16.

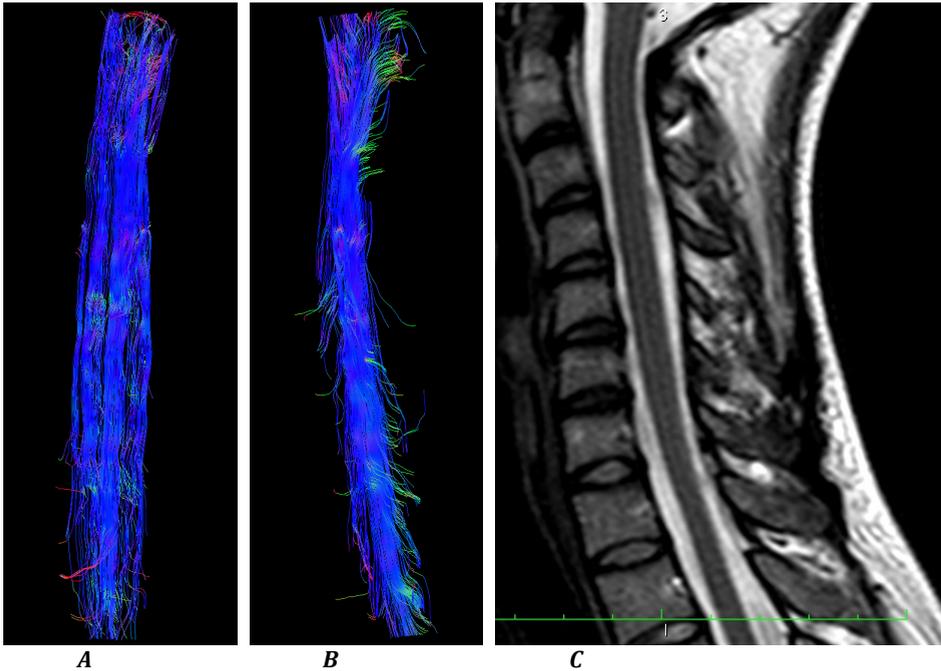


Figura 14.

Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Ausencia de lesión medular.

Figuras A y B: corte coronal y sagital de tractografía medular.

Figura C: imagen T2 sagital cervical de la paciente.

Mujer de 30 años con una duración de la enfermedad de 2.2 años y una EDSS actual de 1.

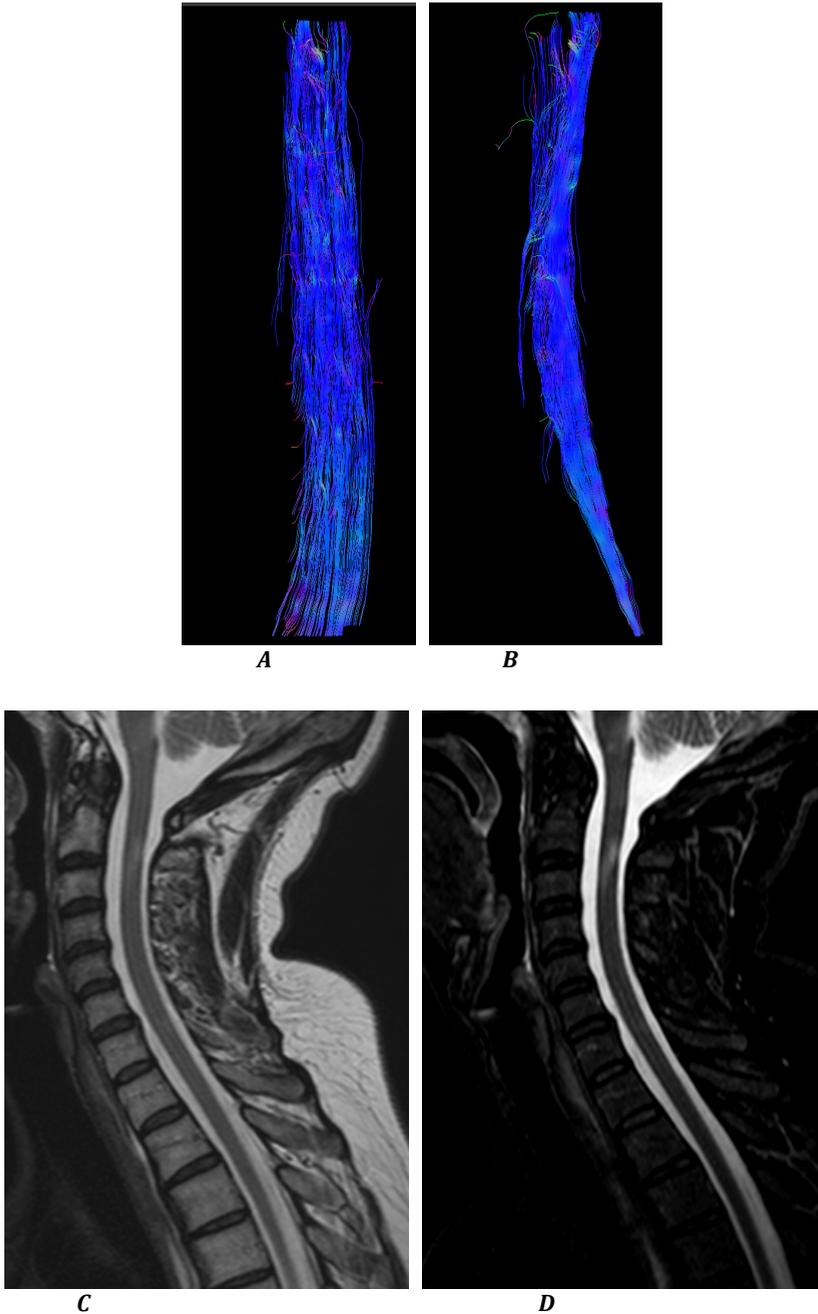


Figura 15.

Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Patrón medular cervical nodular. Figuras A y B: corte coronal y sagital de tractografía medular. Figuras C y D: imágenes sagitales cervicales, en secuencias T2 y STIR, respectivamente, de la paciente. Mujer de 39 años con 5.8 años de evolución de la enfermedad. EDSS actual 2.5.

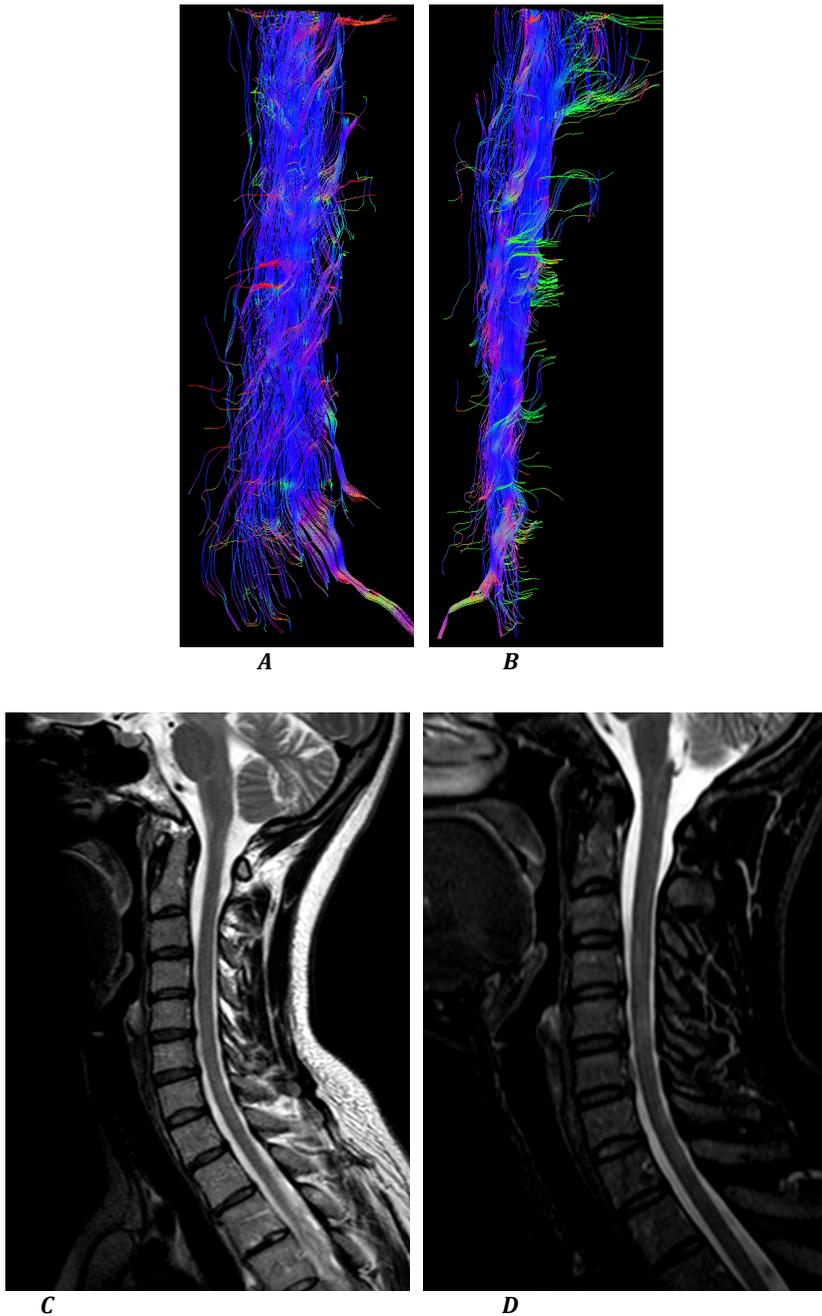


Figura 16.

Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Patrón medular cervical difuso. Figuras A y B: corte coronal y sagital de tractografía medular. Figuras C y D: imágenes sagitales cervicales, en secuencias T2 y STIR, respectivamente, de la paciente. Mujer de 38 años con una duración de la enfermedad de 6 años y una EDSS actual de 3.5.

5.3. Comparación de grupos según el patrón de afectación medular.

Se realizó una comparación de los pacientes distribuyéndolos en grupos según el patrón de afectación medular cervical: ausencia de lesión, lesiones nodulares o focales (patrón nodular) y presencia de alteración difusa, sola o con lesiones focales sobreimpuestas (patrón difuso y patrón mixto nódulo-difuso). Las características generales de los pacientes en función de estos 3 grupos se recogen en la Tabla 6.

Los grupos son homogéneos en cuanto a edad, género y tiempo de evolución de la enfermedad. El hecho que la localización del 1º brote fuera una mielitis más frecuentemente en las formas de afectación nodular y difusa [mielitis n(%) no-lesión, nodular, difusa; χ^2 ; p] [1(6,7), 21(70), 10(52,6); χ^2 22,45; p=0,015], es probablemente un sesgo de selección, pues uno de los criterios de inclusión del estudio era *“tener una RM medular en los dos primeros años de evolución”* y en la práctica clínica habitual se realiza RM medular cervical en el proceso diagnóstico inicial a las mielitis, no estando bien estandarizado para los SCA de otras localizaciones.

Los pacientes con afectación medular difusa tuvieron un mayor nº de brotes en los dos primeros años de evolución de la enfermedad que los pacientes con patrón nodular y éstos, más que los que no tenían lesión medular [mediana (IIQ): no-lesión, nodular, difusa; p] [2 (1-2), 2 (1-3), 2 (2-4), p=0,028]; y también, una mayor TAB [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [0,32(0,16), 0,52(0,39), 0,66(0,41); F 3,83; p=0,027] y un mayor índice de progresión [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [0,44(0,35), 0,79(0,45), 0,99(0,69); F 4,74; p=0,012] (ver Figura 17.A-B). La presencia de secuelas (EDSS \geq 2) tras los brotes iniciales fue más frecuente en los pacientes con patrón medular difuso que en los de patrón nodular y en éstos, más frecuente que en los que no tenían lesión,

si bien, la diferencia no resultó estadísticamente significativa [n(%) no-lesión, nodular, difusa; χ^2 ; p] [1(6,7), 7(23,3), 8(42,1); χ^2 5,7; p=0,058]. Probablemente relacionado con una peor evolución (mayor nº de brotes y mayor progresión en el patrón difuso que en el nodular y mayor en éste que en ausencia de lesión medular), el nº de tratamientos recibido fue mayor en los pacientes con afectación difusa sobre los que tenían afectación nodular y en éstos sobre los que no tenían lesión [mediana (IIQ) no-lesión, nodular, difusa; p] [1(0-1), 1(1-2), 2(1-3); p=0,001]; y también, los pacientes con afectación difusa precisaron de tratamientos de 2ª ó 3ª línea más frecuentemente que los pacientes con afectación nodular o sin lesión medular (ver frecuencias en la Tabla 6; χ^2 15,71; p=0,015). En referencia a las exploraciones complementarias iniciales revisadas, no hubo diferencias entre los grupos en la presencia o ausencia de BOC IgG ni IgM ni tampoco en los hallazgos de las *RM cerebrales de selección*; en las *RM medulares de selección*, el nº de lesiones en ME cervical fue mayor en los pacientes con patrón difuso que en los pacientes con patrón nodular [mediana (IIQ), no-lesión, nodular, difuso; p][1(1-1), 1(1-4), 4,5(3-6,25); p=0,003] y el patrón de afectación medular inicial se mantuvo estable en el tiempo en la mayoría de los pacientes (ver frecuencias en Tabla 6; χ^2 100,93, p<0,001).

Tabla 6.
Características generales según los grupos realizados
en función del tipo de afectación medular cervical.

Variable	No lesión	Nodular	Difusa	Valor	p
N (%)	15(23,4)	30(46,9)	19(29,7)	-	-
Edad, media (DE) en años	37,4 (9,48)	36,3 (9,95)	31,9 (5,73)	2,043 ^b	0,14
Género: Mujer, n(%)	10 (66,7)	24 (80)	10 (52,6)	4,095 ^a	0,129
Forma enfermedad: RR, n(%)	15(100)	29(96,67)	18 (94,74)	0,77 ^a	0,68
Tpo evolución enf, media (DE), años	4,93 (1,65)	4,57 (1,96)	4,59 (1,88)	0,201 ^b	0,83
Clínica 1ºBrote: n(%)				22,45 ^a	0,013
• Mielitis	1 (6,7)	21 (70)	10 (52,6)		
• NO	3 (20)	3 (10)	3 (15,8)		
• TE-cerebelo	6 (40)	5 (16,7)	3 (15,8)		
• Polirregional	1 (6,7)	1 (3,3)	2 (10,5)		
Secuelas brote (EDSS≥2), n(%)	1 (6,7)	7 (23,3)	8 (42,1)	5,7 ^a	0,058
Nºbrotes 2 1º años, mediana (IIQ)	2 (1-2)	2 (1-3)	3(2-4)	7,17 ^c	0,028
TAB, media (DE)	0,44 (0,35)	0,79 (0,45)	0,99 (0,69)	4,74 ^b	0,012
Índice progresión, media (DE)	0,32 (0,16)	0,52 (0,39)	0,68 (0,4)	4,2 ^b	0,02
Tpo a EDSS 3, media(DE), años N=15	0	2,67 (2,05)	1,5 (2,33)	0,91 ^b	0,43
Tratamiento actual: n(%)				15,71 ^a	0,015
• No tratamiento	4 (26,7)	3 (10)	0		
• De 1ª línea.	10 (66,7)	15 (50)	9 (47,4)		
• De 2ª línea.	1 (6,7)	11 (36,7)	6 (31,6)		
• Otros.	0	1 (3,3)	4 (21,1)		
Nº ttos recibidos, mediana (IIQ)	1 (0-1)	1 (1-2)	2 (1-3)	13,5 ^c	0,001
RM cerebral inicial de selección - Nº lesiones: n(%)				8,82 ^a	0,36
• 0	0	1 (3,3)	0		
• 1-9	7 (46,7)	12 (40)	5 (26,3)		
• 10-20	6 (40)	10 (33,3)	5 (26,3)		
• >20	2 (13,3)	7 (23,3)	9 (47,4)		
- Distribución n(%)					
• Periventriculares:	13 (86,7)	24 (80)	19 (100)	4,27 ^a	0,12
• Yuxtacorticales:	12 (80)	27 (90)	17 (89,5)	1,01 ^a	0,6
• Infratentoriales:	9 (60)	15 (50)	13 (68,4)	1,66 ^a	0,44
• Medulares:	1 (6,7)	29 (96,7)	19 (100)	52,03 ^a	<0,001
- Lesiones captantes de gadolinio: N=62 n(%)	6 (46,2)	16 (53,3)	13 (68,4)	1,79 ^a	0,41
- Cumplen >2 criterios de Barkhof- Tintoré	12 (80)	26 (86,7)	16 (84,2)	0,34 ^a	0,84

RM medular de selección					
- Nº lesiones focales, mediana (IIQ)	1 (1-1)	1 (1-4)	4,5(3-6,25)	11,77 ^c	0,003
- Patrón de afectación medular n(%)	15	30	19	100,93 ^a	< 0,001
• No lesión	14 (93,3)	1 (3,3)	0 (0)		
• Patrón modular	1 (6,7)	28 (93,3)	2 (10,6)		
• Patrón difuso	0 (0)	0 (0)	5 (26,3)		
• Patrón mixto nódulo-difuso	0 (0)	1 (3,3)	12 (63,2)		
- Less captantes de contraste: n(%) N=49 (perdidos: 14no-les;1nod)	1 (6,7)	14 (48,3)	5 (26,3)	3,77 ^a	0,15
BOC IgG: n(%) N=59	11 (73,3)	20 (71,4)	14 (87,5)	1,55 ^a	0,46
BOC IgM: n(%) N= 43	2 (25)	14 (63,6)	5 (38,5)	4,,31 ^a	0,12

^aValor χ^2 de Pearson; ^bvalor F de la prueba ANOVA de un factor; ^cvalor χ^2 de prueba de Kruskal Wallis; enf: enfermedad; RR: EM remitente-recurrente;

SP: EM secundariamente progresiva, TE: tronco-encéfalo; TAB: tasa anualizada de brotes;

Tpo: tiempo; Ttos: tratamientos; Gn: gadolinio; BOC: bandas oligoclonales;

less: lesiones; no-les: no lesión, nod: nodular; DE: desviación estándar;

IIQ: intervalo intercuartílico; %: porcentaje.

La N es de 64, excepto en las variables que se especifica en negrita el n° de pacientes.

Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

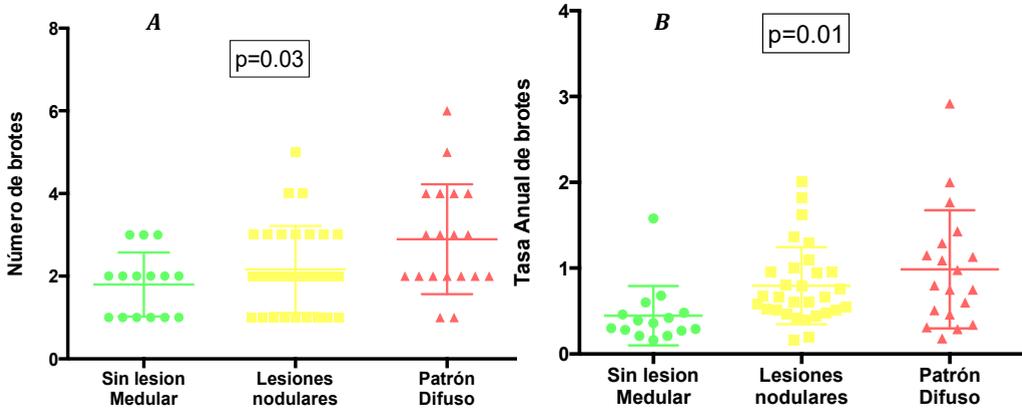


Figura 17

Gráficas de las variables clínicas más representativas que muestran diferencias significativas en función del patrón medular.

A: Número de brotes en primeros 2 años; se expresa la mediana y el rango intercuartílico.

p del test ANOVA de Kruskal-Wallis. B: TAB; se expresa la media y desviación estándar; p de la prueba ANOVA de un factor.

Los resultados de la exploración neurológica y las medidas de las escalas recogidas en la visita del estudio en función del patrón de afectación medular se recogen en la Tabla 7. La EDSS fue mayor en las formas difusas que en las nodulares; y en éstas mayor que en el grupo sin lesión medular [mediana (IIQ) no-lesión, nodular, difusa; p] [1,5(1-2), 2(1.5-2.5), 2(2-3.5); p 0.005]. Ver Figura 18-A.

En el subgrupo de 31 pacientes a los que se realizó la escala funcional compuesta MSFC y que completaron el cuestionario sobre el impacto de la fatiga MFIS, los pacientes se distribuían de la siguiente forma en los 3 grupos: 7 pacientes no tenían lesión medular, 17 tenían afectación nodular y 7 afectación difusa. Ninguna de las medidas realizadas de las 3 pruebas que incluye el MSFC: test de ambulación de los 25 pies (25TWT), test de funcionalidad de MMSS de los 9 palitos (9HPT) y test de atención y cálculo (PASAT) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por su parte, la puntuación de la escala sobre el impacto de la fatiga MFIS fue mayor en los pacientes con afectación medular tanto nodular como difusa que en los pacientes sin lesión medular [media (DE) no lesión, nodular, difusa; F, p][16(8), 36,1(17.7), 33,6(20,9); F 3,59, p=0,04] (ver Figura 18-B). No obstante, hay que tener en cuenta que las “n” de los grupos probablemente son pequeñas para poder establecer diferencias significativas.

Tabla 7.

Escalas de valoración neurológica derivadas de la exploración en la visita del estudio según los grupos realizados en función del tipo de afectación medular cervical.

Expl. visita estudio	No lesión	Nodular	Difusa	Valor	p
EDSS, mediana (IIQ)^a	1,5(1-2)	2(1,5-2,5)	2(2-3,5)	10,66 ^c	0,005
25TWT, media (DE), en seg^b	4,5(0,62)	4,5(0,9)	4,9(0,86)	0,57 ^d	0,57
Z score 25TWT, media (DE)^b	0,44(0,05)	0,44(0,08)	0,4(0,08)	0,53 ^d	0,6
9HPT mano dominante, media (DE), seg^b	20,4(4,64)	19,9(3,28)	20,3(3,27)	0,05 ^d	0,95
9HPT mano-no-dom, media (DE), seg^b	21,5(4,23)	21,2(3,3)	21,7(3,45)	0,05 ^d	0,95
Z score 9HPT, media (DE)^b	0,55(0,98)	0,56(0,67)	0,48(0,66)	0,03 ^d	0,97
PASAT, media (DE), n^oaciertos^b	46,2(6,6)	42,8(12,6)	47,3(9,5)	0,51 ^d	0,6
Z score PASAT, media (DE)^b	0,1(0,55)	-0,18(1,04)	0,18(0,78)	0,51 ^d	0,61
MFIS, media (DE), puntuación^b	16(8)	36,1(17,7)	33,6(20,9)	3,59 ^d	0,04

N = 64^a (no lesión: 15; nodular 30 y difusa 19) y 31^b (no-lesión: 7; nodular: 17 y difusa: 7);

^cvalor χ^2 de la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis para la EDSS;

^dvalor F de la prueba ANOVA de un factor; IIQ: intervalo intercuartílico, DE: desviación estándar, expl: exploración, seg: segundos, no-dom: no dominante.

EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score), 25TWT: test de ambulación de los 25 pies, 9HPT: test de los 9 palitos (del inglés, nine-hole-peg-test), PASAT: del inglés, Paced Auditory Serial Addition Test,

MFIS: escala modificada sobre el impacto de la fatiga.

Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

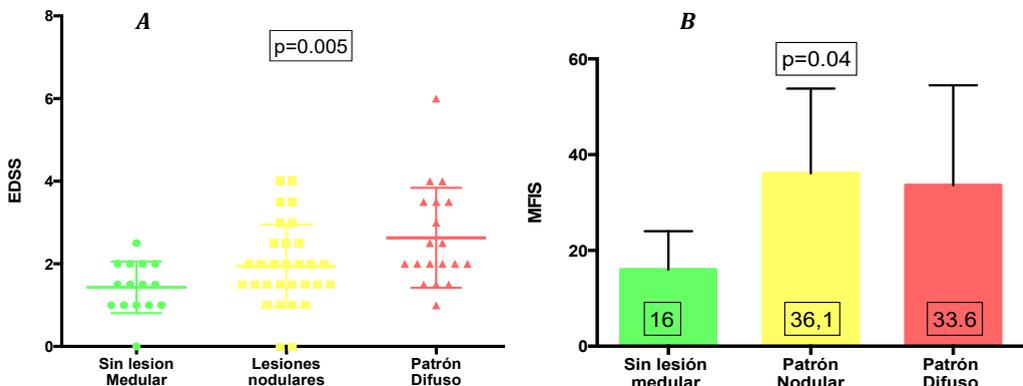


Figura 18

Gráficas de las escalas de valoración neurológica

que muestran diferencias significativas entre los patrones de afectación medular.

A: EDSS; se expresa en mediana y rango intercuartílico; p del test ANOVA de Kruskal-Wallis.

B: MFIS; se expresa en media y desviación estándar; p de la prueba ANOVA de un factor.

Por último, los resultados de las medidas derivadas de la *RM de estudio* en los 3 grupos se recogen en la Tabla 8. El nº medio de lesiones medulares [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [0, 2,2(1,56), 4,4(2,19); F=13,62, p=0,001] y el nº medio de segmentos vertebrales afectados [mediana (IIQ) no-lesión, nodular, difusa; p] [0, 2(1-3), 6(4-8); p<0,001] fue mayor en el grupo de afectación medular difusa (que incluye el patrón mixto nódulo-difuso) que en los pacientes con afectación nodular (única o múltiple) (ver figura 19A-B).

El nº de fibras y el volumen del conjunto de la ME cervical desde C1 a C5 fue mayor en los pacientes sin lesión medular que en aquéllos con afectación medular, ya fuera nodular o difusa, aunque sin diferencias estadísticamente significativas [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [nºfibras: 445,7(112,3), 381,8(101), 387,3(120,6); F 1,84, p=0,17 y volumen tracto: 8,3(1,93), 7,23(1,78), 7,5(2,17); F 1,54, p=0,22]. Ninguna de las medidas derivadas de la tractografía medular cervical (FA, MD, λ_{\parallel} y λ_{\perp}) mostró diferencias significativas entre los grupos de afectación medular.

La UCCA fue discretamente menor en pacientes con afectación medular difusa que con afectación nodular y que en pacientes sin lesión medular, si bien las diferencias no fueron significativas [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [83,54(7,28), 83,03(7,97), 80,65(9,85); F 0,63, p=0,54].

De las medidas derivadas de la volumetría cerebral realizadas, el volumen cerebral global (NBV) fue menor en pacientes con patrón de afectación medular difuso con respecto a los pacientes con afectación nodular y a aquéllos sin lesión medular sin alcanzar significación estadística [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [1480,1(86,65), 1496,9(72,4), 1449,2(56,86); F 2,56, p=0,086], el volumen de SB cerebral

(NWMV) fue también menor en el grupo de pacientes con patrón medular difuso que en pacientes con afectación medular nodular y en éstos, mayor que en los que no tenían lesión medular [media(DE) no-lesión, nodular, difusa; F; p] [752,46(54,98), 748,34(36,47), 718,11(32,26); F 4,14, p=0,021]] y no hubo diferencias en el volumen de SG cerebral (NGMV) entre los grupos. Ver Figura 19C.

Tabla 8.

Hallazgos de la RM cerebral y medular cervical del estudio según los grupos realizados en función del tipo de afectación medular cervical.

RM Cerebral - cervical	No lesión	Nodular	Difusa	Valor	p
Nº less ME cervical, media (DE)	0	2,2(1,56)	4,4(2,19)	13,62 ^a	0,001
Nºsegmentos verts, mediana (IIQ)	0	2(1-3)	6(4-8)	50,83 ^b	<0,001
Tractografía medular					
• Nº fibras, media (DE)	445,7(112,3)	381,8(101)	387,3(120,6)	1,84 ^a	0,17
• Volumen, media (DE), mm ³	8,3(1,93)	7,23(1,78)	7,5(2,17)	1,54 ^a	0,22
• FA, media (DE)	0,506(0,026)	0,512(0,032)	0,507(0,029)	0,26 ^a	0,77
• MD, media(DE), x10 ⁻³ mm ² /s	1,03(0,15)	0,98(0,15)	1,07(0,17)	1,72 ^a	0,19
• λ , media (DE), x10 ⁻³ mm ² /s	1,54(0,187)	1,48(0,182)	1,6(0,218)	2,03 ^a	0,14
• λ _⊥ , media (DE), x10 ⁻³ mm ² /s	0,78(0,12)	0,74(0,13)	0,81(0,14)	1,48 ^a	0,2
UCCA, media (DE), mm²	83,54(7,28)	83,03(7,97)	80,65(985)	0,63 ^a	0,54
Volumetría cerebral					
• NBV, media (DE), cm ³	1480,1(86,65)	1496,9(72,4)	1449,2(56,86)	2,56 ^a	0,086
• NWMV, media (DE), cm ³	752,46(54,98)	748,34(36,47)	718,11(32,26)	4,14 ^a	0,021
• NGMV, media (DE), cm ³	727,61(38,7)	748,55(42,28)	731,13(32,5)	1,94 ^a	0,15
• NPGMV, mediana (IIQ), cm ³	613,8 (586,1-641)	624,5 (598,3-653,8)	608,7 (587,7-629,4)	3,15 ^b	0,21
• PBF, media (DE)	0,975(0,013)	0,978(0,011)	0,975(0,008)	0,91 ^a	0,41

%; porcentaje, DE: desviación estándar, IIQ: intervalo intercuartílico, ME: médula espinal, less: lesiones, verts: vertebrales, FA: fracción de anisotropía, MD: difusividad media, λ_{||}: difusividad paralela, λ_⊥: difusividad perpendicular, UCCA: área transversa medular cervical superior, NBV: volumen cerebral global normalizado, NWMV: volumen de sustancia blanca cerebral normalizado, NGMV: volumen de sustancia gris cerebral normalizado, NPGMV: volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado, PBF: fracción de parénquima cerebral. ^avalor F de la prueba ANOVA de un factor. ^b Valor χ² de la prueba ANOVA de Kruskal-Wallis. Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

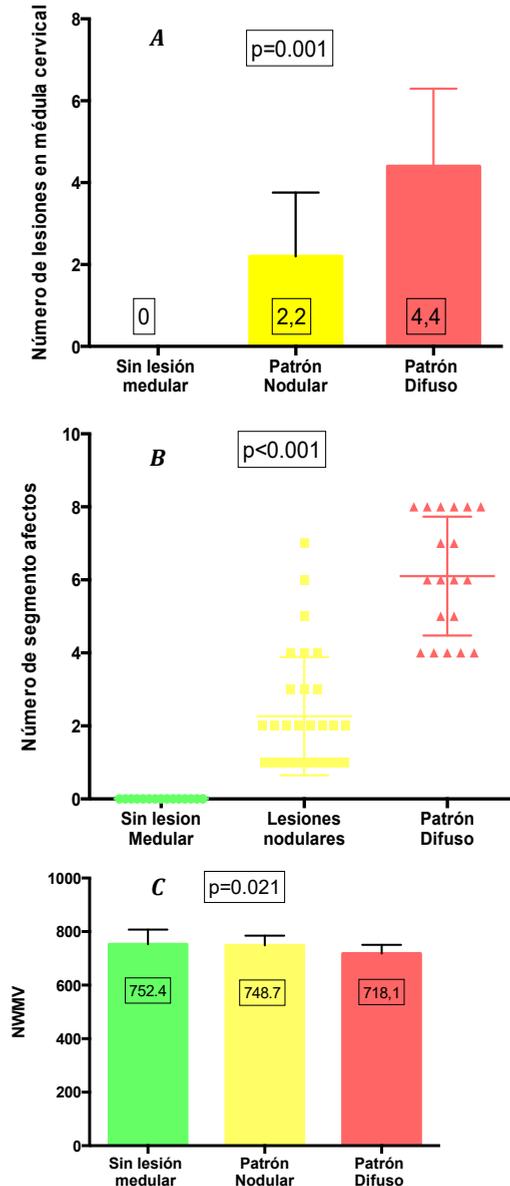


Figura 19

Gráficos de las variables de la RM cerebro-medular del estudio que muestran diferencias significativas en función del patrón medular.

A: N^o de lesiones focales medulares cervicales; se expresa en media y desviación estándar; la p corresponde al test ANOVA de una factor.
 B: N^o de segmentos vertebrales afectados; se expresa en mediana y rango intercuartílico; la p corresponde al test ANOVA de Kruskal-Wallis.

C: Volumen de sustancia blanca cerebral normalizado (NWMV); se expresa en media y desviación estandar; la p corresponde al test ANOVA de una factor.

5.4. Relación entre las características generales y clínicas de la muestra y la *RM de estudio* con la discapacidad, medida por la EDSS.

Como la EDSS es una variable continua de distribución no normal, las correlaciones univariadas se calcularon con el coeficiente de correlación de rangos (Rho) de Spearman.

5.4.1. Relación entre las variables clínicas y la discapacidad.

El nº de brotes los dos primeros años de evolución de la enfermedad, la TAB y el índice de progresión, se relacionaron con la EDSS ($r_s=0,35$, $p=0,004$; $r_s=0,36$, $p=0,003$ y $r_s=0,65$, $p<0,001$, respectivamente). Ver Figura 20. Ni la edad ni el tiempo de evolución de la enfermedad mostraron correlación con la discapacidad.

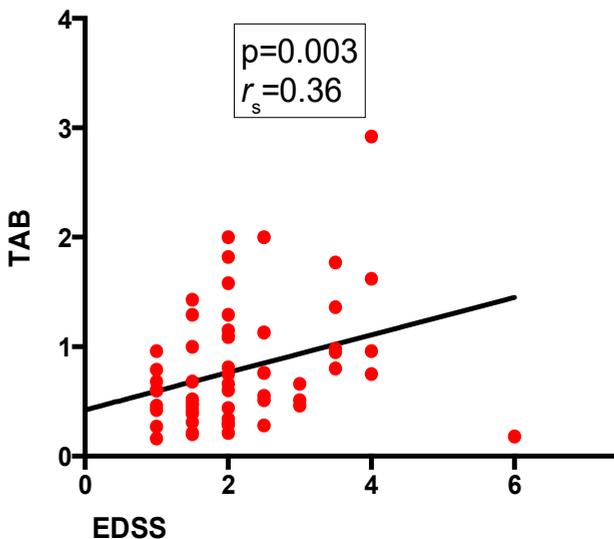


Figura 20
Gráfico de dispersión que muestra la correlación entre la TAB y la discapacidad medida por la EDSS.

Tabla 9.
Correlación entre las variables clínicas y la EDSS.

Variables clínicas*EDSS	Rho de Spearman	p
Edad	0,14	0,25
Tiempo evolución enfermedad	0,08	0,55
Nº brotes 2 primeros años	0,35	0,004^a
TAB	0,36	0,003^a
Índice de progresión	0,65	<0,001^a

EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score).

TAB: tasa anualizada de brotes. ^ala p significativa es <0,01 (bilateral).

Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

5.4.2. Relación entre las escalas de medición de la discapacidad realizadas: EDSS, MSFC y MFIS.

Se analizó la relación entre las escalas de valoración neurológica realizadas en la visita del estudio, esto es, las 3 subescalas de la Escala funcional compuesta para la EM (MSFC): el test de ambulación de los 25 pies (25TWT), el test de los 9 palitos para valorar la funcionalidad de los MMSS (9HPT) y el PASAT (valoración de atención, velocidad de procesamiento de la información y cálculo) y la Escala modificada sobre el impacto de la fatiga MFIS, con la EDSS. Como era esperable, la correlación entre las escalas de funcionalidad de MMSS y MMII (25TWT y 9HPT) con la EDSS fue significativa, es decir, a mayor tiempo para la realización del test de ambulación 25TWT y del test de los 9 palitos 9HPT, mayor EDSS (25TWT: $r=0.57$, $p=0,001$, 9HPT mano dominante $r=0,46$, $p=0,009$ y 9HPT mano no-dominante $r=0,55$, $p=0,001$). Pero no se observó correlación significativa entre el PASAT, que valora funciones superiores, y la EDSS, que infraestima la afectación cognitiva ($r=-0,25$, $p=0,18$). El impacto de la fatiga, medido con la escala MFIS, mostró una correlación positiva significativa con la EDSS, es decir, que una mayor puntuación en la escala y, por tanto, un mayor impacto de la fatiga en el paciente, se relacionó con una mayor EDSS ($r=0,63$, $p< 0,001$).

Tabla 10.
Correlación entre las medidas de las escalas realizadas en la visita de estudio, MSFC y MFIS con la EDSS.

MSFC y MFIS * EDSS	Rho de Spearman	p
25TWT (en seg)	0,57	0,001^a
Z score 25TWT	-0,56	0,001^a
9HPT mano dominante, en seg	0,46	0,009^a
9HPT mano no-dominante, en seg	0,55	0,001^a
Z score 9HPT	-0,58	0,001^a
PASAT (aciertos)	-0,25	0,18
Z score PASAT	-0,25	0,18
MFIS (puntuación)	0,63	<0,001^a

EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score), 25TWT: test de ambulación de los 25 pies, 9HPT: test de los 9 palitos (del inglés, nine-hole-peg-test), PASAT: del inglés, Paced Auditory Serial Addition Test, MFIS: escala modificada sobre el impacto de la fatiga, seg: segundos; ^ala p significativa es <0,01 (bilateral). Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

5.4.3. Relación entre los hallazgos de la RM medular cervical y cerebral del estudio y la discapacidad, medida por la EDSS.

Únicamente el nº de segmentos vertebrales afectados en la RM medular convencional del estudio mostró una correlación positiva significativa con la EDSS ($r=0,43$, $p<0,001$). Por el contrario, el nº de lesiones focales, las medidas derivadas de la tractografía y la UCCA no se correlacionaron de forma significativa con la EDSS. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11.

Correlación entre las medidas derivadas de la RM medular cervical del estudio con la EDSS.

RM Medular cervical de estudio * EDSS	Rho de Spearman	p
Nº de lesiones focales en ME cervical	0,15	0,33
Nº de segmentos vertebrales afectos	0,43	<0,001 ^a
FA	-0,17	0,17
MD	0,13	0,3
λ_{\parallel}	0,11	0,4
λ_{\perp}	0,15	0,25
UCCA	-0,04	0,76

EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score), 25TWT: test de ambulación de los 25 pies, 9HPT: test de los 9 palitos (del inglés, nine-hole-peg-test), PASAT: del inglés, Paced Auditory Serial Addition Test, MFIS: escala modificada sobre el impacto de la fatiga, seg: segundos; ala p significativa es <0,01 (bilateral).

Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negra.

Respecto a las medidas obtenidas por volumetría cerebral en la RM cerebral de estudio, el volumen cerebral global, el volumen de SB cerebral y el volumen de SG cerebral mostraron una tendencia no significativa a una correlación negativa con la EDSS (NBV: $r=-0,23$, $p=0,07$; NWNV $r=0,22$, $p=0,08$; NGMV $r=-0,21$, $p=0,09$), como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12.

Correlación entre las medidas derivadas de la volumetría cerebral de la RM cerebral del estudio con la EDSS.

RM cerebral de estudio * EDSS	Rho de Spearman	p
NBV	-0,23	0,07
NWMV	-0,22	0,08
NGMV	-0,21	0,09
NPGMV	-0,18	0,15
PBF	-0,11	0,41

RM: resonancia, EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score), NBV: volumen cerebral global normalizado, NWMV: volumen de sustancia blanca cerebral normalizado, NGMV: volumen de sustancia gris cerebral normalizado, NPGMV: volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado,

PBF: fracción de parénquima cerebral.

5.5. Relación entre las características generales de la muestra y la RM de estudio con la discapacidad, medida por la MSFC, y con la fatiga, medida por la MFIS, en un subgrupo de pacientes.

En un subgrupo de pacientes, se analizó la relación entre las características generales y clínicas y los hallazgos de la *RM cerebral y medular del estudio* con la discapacidad, medida por la Escala funcional compuesta MSFC, así como también el impacto de la fatiga en estos pacientes. Se usó el coeficiente de correlación de Pearson en la mayoría de las variables puesto que tenían una distribución normal en la muestra y el coeficiente de correlación de rangos de Spearman, en las que no seguían una distribución normal. Se muestran los resultados en la Tabla 13.

De las características generales de la muestra, la edad mostró una correlación negativa significativa con el PASAT, de forma que a mayor edad, menos aciertos en este test ($r=-0,38$, $p=0,04$), y positiva con la escala sobre el impacto de la fatiga, de forma que a mayor edad, mayor puntuación y por tanto, mayor impacto de la fatiga sobre el paciente ($r=0,39$, $p=0,03$). Por el contrario, la duración de la enfermedad no se relacionó con los resultados de ninguna de estas escalas, y únicamente, mostró una tendencia a una correlación positiva con el test de ambulación, de forma que a mayor duración de la enfermedad, mayor tiempo para caminar los 25 pies del test ($r=0,34$, $p=0,06$).

El mayor nº de brotes en los 2 primeros años y la TAB se relacionaron con un mayor tiempo para la realización del test de ambulación (25TWT) ($r=0,54$, $p=0,002$ y $r=0,41$, $p=0,024$), pero no con las demás subescalas del MSFC ni con la fatiga. El índice de progresión se relacionó de forma significativa con el test de función de MMSS, 9HPT, de forma que a mayor progresión, más tiempo para realizar el test con ambas manos (se muestra el Z score 9HPT; Índice progresión $r=-0,5$, $p=0,004$). Asimismo,

mostraron una tendencia no significativa a una correlación negativa con el PASAT, es decir, a mayor progresión de la enfermedad, menos puntuación en el PASAT ($r=-0,3$, $p=0,1$).

La relación entre las 3 pruebas que componen el MSFC y la escala de la fatiga con la EDSS ya se ha mostrado anteriormente (ver Tabla 10).

De los hallazgos obtenidos en la *RM cerebral y medular cervical del estudio*, ninguna de las medidas derivadas de la tractografía mostró una correlación significativa con la escala funcional compuesta ni con el impacto de la fatiga en los pacientes, si bien la FA mostró una tendencia no significativa a una correlación negativa con el test de ambulación ($r=-0,32$, $p=0,08$), con lo que a menor FA, mayor tiempo para la realización del test de ambulación. Tampoco la UCCA se correlacionó con las 3 subescalas del MFSC ni con la fatiga.

Respecto a las medidas de volumetría cerebral, aunque ninguna de ellas mostró una correlación estadísticamente significativa con el MSFC ni con la fatiga, el volumen de sustancia gris cerebral sí mostró una tendencia a una correlación positiva con el PASAT, esto es, a mayor NGMV, mayor puntuación en el PASAT ($r=0,31$, $p=0,08$). La fracción de parénquima cerebral mostró una tendencia no significativa a una correlación positiva con el z score del 9HPT ($r=0,32$, $p=0,08$). Por último, el nº de segmentos vertebrales afectados en la RM medular cervical mostró casi una correlación estadísticamente significativa con el impacto de la fatiga en los pacientes ($r_s=0,35$, $p=0,05$).

Tabla 13.

Relación entre las características generales y los hallazgos de RM cerebral y medular del estudio en un subgrupo de 31 pacientes, con la discapacidad medida por la Escala funcional compuesta (MSFC) y con el impacto sobre la fatiga medido por la escala MFIS.

Variabes *MSFC y MFIS	25TWT	Z score 9HPT	PASAT	MFIS
Edad	0,22 (0,24)	-0,25 (0,17)	-0,38 (0,04^a)	0,39 (0,03^a)
Tpo evolución enfermedad	0,34 (0,06)	0,1 (0,61)	0,07 (0,7)	0,17 (0,35)
Nº brotes 2 primeros años*	0,54 (0,002^b)	-0,3 (0,1)	-0,11 (0,57)	0,3 (0,1)
TAB	0,41 (0,024^a)	-0,24 (0,19)	-0,04 (0,84)	0,12 (0,5)
Índice de progresión	0,05 (0,78)	-0,5 (0,004^b)	-0,3 (0,1)	0,3 (0,08)
EDSS*	0,57 (0,001^b)	-0,58 (0,001^b)	-0,25 (0,18)	0,63 (<0,001^b)
Nº less focales ME cervical	0,35 (0,11)	0,05 (0,82)	0,23 (0,3)	0,01 (0,96)
Nº segmentos vertebrales*	0,23 (0,21)	0,01 (0,95)	0,09 (0,61)	0,35 (0,05)
FA de ME cervical	-0,32 (0,08)	-0,11 (0,56)	0,18 (0,34)	-0,11 (0,57)
MD de ME cervical	0,13 (0,49)	0,09 (0,64)	0,23 (0,2)	-0,02 (0,92)
λ_{\parallel} medular cervical	0,06 (0,75)	0,1 (0,6)	0,27 (0,15)	-0,05 (0,77)
λ_{\perp} medular cervical	0,16 (0,38)	0,11 (0,56)	0,2 (0,27)	-0,01 (0,94)
UCCA	-0,09 (0,61)	-0,17 (0,35)	-0,02 (0,93)	0,03 (0,87)
NBV	0,01 (0,94)	0,25 (0,17)	0,22 (0,23)	-0,12 (0,51)
NWMV	-0,04 (0,84)	0,18 (0,32)	0,1 (0,6)	-0,07 (0,71)
NGMV	0,07 (0,7)	0,27 (0,14)	0,31 (0,08)	-0,16 (0,4)
NPGMV*	-0,17 (0,4)	0,27 (0,14)	0,27 (0,15)	-0,14 (0,45)
PBF	-0,2 (0,29)	0,32 (0,08)	0,04 (0,82)	0,06 (0,76)

N= 31. r coeficiente de correlación de Pearson en las variables continuas de distribución normal y en las variables que no siguen una distribución normal, señaladas en la tabla con “”; es el coeficiente de correlación de rangos r_s de Spearman; los datos se expresan con el coeficiente de correlación de Pearson, o de Spearman cuando corresponda, y la p entre paréntesis. ^a la correlación es significativa con una $p < 0.05$; ^b la correlación es significativa con una $p < 0.01$. MSFC: escala funcional compuesta para la EM, 25TWT: test de ambulación de los 25 pies, 9HPT: test de los 9 palitos (del inglés, nine-hole-peg-test), PASAT: del inglés, Paced Auditory Serial Addition Test, MFIS: escala modificada sobre el impacto de la fatiga, Tpo: tiempo, TAB: tasa anualizada de brotes, EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke (del inglés, Expanded Disability Status Score), less: lesiones, ME: médula espinal, FA: fracción de anisotropía, MD: difusividad media, λ_{\parallel} : difusividad paralela, λ_{\perp} : difusividad perpendicular, UCCA: Área transversa medular cervical superior, NBV: volumen cerebral global normalizado, NWMV: volumen de sustancia blanca cerebral normalizado, NGMV: volumen de sustancia gris cerebral normalizado, NPGMV: volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado, PBF: fracción de parénquima cerebral. Las “p” estadísticamente significativas aparecen en letra egrita.*

5.6. Relación entre los diferentes estudios realizados en la RM medular cervical del estudio: RM convencional, tractografía y UCCA (área transversa medular cervical superior).

Al explorar la posible relación entre la carga lesional medular cervical medida por el nº de lesiones focales y el nº de segmentos vertebrales afectados, con las medidas de tractografía y con la UCCA, no se obtuvo ninguna correlación estadísticamente significativa. Los resultados de las correlaciones se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14.

Correlaciones entre el nº de lesiones focales medulares y el nº de segmentos vertebrales afectados a nivel de ME cervical con las medidas obtenidas por tractografía y la UCCA.

RM-ME convencional *DTI-UCCA	Nºlesiones focales ME(<i>r</i>)	Nºsegmentos verts (<i>r_s</i>)
Volumen tracto	0,06(0,71)	-0,05(0,72)
Nº fibras	0,05(0,75)	-0,09(0,46)
FA	0,05(0,73)	0,02(0,9)
MD	0,029(0,86)	0,08(0,56)
λ_{\parallel}	0,02(0,89)	0,11(0,4)
λ_{\perp}	0,03(0,86)	0,07(0,56)
UCCA	-0,18(0,26)	-0,17(0,17)

r coeficiente de correlación de Pearson y coeficiente de correlación de rangos *r_s* de Spearman; valor(*p*). ME: médula espinal, RM: resonancia magnética, DTI: imagen por tensor de difusión, UCCA: área transversa medular cervical superior, verts: vertebrales, FA: fracción de anisotropía, MD: difusividad media, λ_{\parallel} : difusividad paralela, λ_{\perp} : difusividad perpendicular.

No hay "p" estadísticamente significativas en esta tabla.

5.7. Relación entre las medidas derivadas de la RM cerebral y la RM medular cervical del estudio.

Al explorar la relación entre las medidas obtenidas del análisis de RM medular cervical convencional, de la tractografía medular cervical y la UCCA con las medidas obtenidas por volumetría cerebral, se observaron correlaciones negativas entre la difusividad media (MD), la difusividad paralela (λ_{\parallel}) y la difusividad perpendicular (λ_{\perp}) medulares, y los volúmenes cerebrales. Respecto a la MD y también para la λ_{\parallel} , fue

significativa la correlación con el NBV (MD*NBV: $r=-0,26$, $p=0,04$ y λ_{\parallel} *NBV: $r=-0,26$, $p=0,03$), mostrando una tendencia no significativa para el NWMV (MD*NWMV: $r=-0,22$, $p=0,08$ y λ_{\parallel} *NWMV: $r=-0,23$, $p=0,06$), el NGMV (MD*NGMV: $r=-0,24$, $p=0,06$ y λ_{\parallel} *NGMV: $r=-0,24$, $p=0,06$) y el NPGMV (MD*NPGMV: $r_s=-0,25$, $p=0,052$ y λ_{\parallel} *NPGMV: $r_s=-0,21$, $p=0,09$). De forma similar, la λ_{\perp} medular mostró una tendencia no significativa a una correlación negativa con las medidas de volumetría cerebral λ_{\perp} *NBV: $r=-0,24$, $p=0,05$; λ_{\perp} *NWMV: $r=-0,21$, $p=0,1$; λ_{\perp} *NGMV: $r=-0,23$, $p=0,07$ y λ_{\perp} *NPGMV: $r_s=-0,24$, $p=0,05$). Estos datos se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15.
Relación entre los hallazgos de RM medular cervical y la volumetría cerebral.

RM-ME vs Cerebro	NBV	NWMV	NGMV	NPGMV*	PBF
Nºless focales ME	0,07(0,67)	-0,1(0,5)	0,22(0,16)	0,13(0,4)	-0,1(0,54)
Nºsegmentos verts*	-0,13(0,3)	-0,23(0,06)	-0,006(0,96)	-0,05(0,67)	-0,14(0,26)
Vol tracto ME	-0,01(0,93)	0,01(0,92)	-0,03(0,79)	-0,05(0,69)	0,06(0,65)
Nºfibras	0,03(0,79)	0,06(0,64)	-0,001(0,99)	0,009(0,95)	0,1(0,42)
FA	0,14(0,26)	0,06(0,63)	0,2(0,11)	0,2(0,1)	0,09(0,49)
MD	-0,26(0,04) ^a	-0,24(0,07)	-0,24(0,06)	-0,25(0,05)	-0,07(0,59)
λ_{\parallel} o axial	-0,26(0,03) ^a	-0,23(0,06)	-0,24(0,058)	-0,21(0,09)	-0,06(0,62)
λ_{\perp} o radial	-0,24(0,053)	-0,21(0,1)	-0,23(0,067)	-0,24(0,05)	-0,07(0,57)
UCCA	0,15(0,23)	0,18(0,15)	0,08(0,5)	0,09(0,45)	0,15(0,24)

r coeficiente de correlación de Pearson, (*p*); * en el caso de *n*^o de segmentos vertebrales y de la NPGMV que no siguen una distribución normal, se ha calculado el coeficiente de correlación de rangos *r_s* de Spearman. ^a*p* significativa <0,05. Less: lesiones, verts: vertebrales, Vol: volumen, ME: médula espinal, RM: resonancia magnética, FA: fracción de anisotropía, MD: difusividad media, λ_{\parallel} : difusividad paralela, λ_{\perp} : difusividad perpendicular, UCCA: área transversa medular cervical superior, NBV: volumen cerebral global normalizado, NWMV: volumen de sustancia blanca cerebral normalizado, NGMV: volumen de sustancia gris cerebral normalizado, NPGMV: volumen de sustancia gris periférica cerebral normalizado, PBF: fracción de parénquima cerebral. Las "p" estadísticamente significativas aparecen en letra negrita.

5.8. Modelos de regresión lineal multivariante predictores de discapacidad.

5.8.1. Discapacidad medida por la EDSS (variable dependiente del modelo).

Para el análisis de regresión lineal multivariante con la intención de establecer los posibles factores predictores independientes de la discapacidad, medida por la EDSS, en nuestra muestra de pacientes con EM, como la EDSS es una variable que no sigue una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica de la misma (LogEDSS).

Se encontró una asociación independiente entre el patrón medular cervical de la *RM del estudio* con la EDSS que se mantuvo al introducir en el modelo de regresión posibles factores de confusión como la edad, el género y la duración de la enfermedad, si bien la fuerza de esta asociación fue débil ($R^2=0,23$, $\beta_{\text{patrónMEestudio}}=0,48$, $p=0,006$).

De las características clínicas de la muestra, el número de brotes los dos primeros años y la TAB mostraron una débil asociación con la EDSS en el momento del estudio ($R^2=0,09$, $\beta=0,29$, $p=0,02$ y $R^2=0,12$, $\beta=0,34$, $p=0,008$, respectivamente).

Al explorar el modelo de regresión multivariante con los resultados de la *RM cerebral y medular de selección* (variables incluidas: nº lesiones cerebrales, presencia de lesiones captantes de gadolinio, de lesiones infratentoriales y/o de lesiones medulares, cumplir o no >2 criterios de Barkhof y el patrón medular cervical de selección), solo el nº de lesiones cerebrales y el patrón medular cervical se retuvieron en el análisis por pasos sucesivos como predictores independientes de la EDSS, aunque con una asociación débil ($R^2=0,16$, $\beta_{\text{nºles.cerebrales}}=0,27$, $\beta_{\text{patrónMEselección}}=0,26$, $p=0,008$).

De los hallazgos de la *RM medular convencional del estudio*, además del patrón de afectación medular cervical ya comentado, la carga lesional medular medida por el nº de lesiones focales en ME cervical no mostró asociación con la EDSS ($R^2=0,04$, $p=0,19$) y el nº de segmentos vertebrales afectados mostró una asociación discreta ($R^2=0,17$, $\beta=0,41$, $p=0,001$). En el modelo de regresión multivariante que incluyó el nº de segmentos vertebrales afectados como medida de la carga lesional medular, y el patrón medular corrigiendo por posibles factores de confusión como edad, sexo y la duración de la enfermedad, se mantuvo dicha asociación ($R^2=0,25$, $\beta_{\text{patrónME estudio}}=0,22$, $\beta_{\text{segmentvert}}=0,32$, $p=0,006$).

Al explorar un modelo de regresión multivariante que incluyera las medidas derivadas de la tractografía medular (FA, MD, λ_{\parallel} y λ_{\perp}), no mostraron asociación con la EDSS ($R^2=0,02$, $p=0,73$). Tampoco la UCCA mostró asociación con la EDSS ($R^2=0,001$, $p=0,86$).

Al analizar las medidas de volumetría cerebral, el volumen cerebral global y el volumen de SB cerebral mostraron una muy débil asociación significativa con la EDSS (NBV: $R^2=0,08$, $\beta=-0,29$, $p=0,025$ y NWMV: $R^2=0,09$, $\beta=-0,31$, $p=0,015$), pero no el volumen de SG cerebral ($R^2=0,04$, $p=0,11$). El modelo de regresión lineal multivariante que incluía las 3 medidas de volumetría cerebral no alcanzó la significación estadística ($R^2=0,096$, $p=0,054$).

Finalmente si incluimos aquellas variables de la *RM cerebral y medular del estudio* que han resultado factores predictores independientes de discapacidad en los diferentes modelos analizados, esto es, el NBV, el NWMV, el patrón medular y la carga lesional medular medida por el nº de segmentos vertebrales afectados, corrigiendo por edad, género y tiempo de evolución como posibles factores de confusión, el modelo resultante tiene un coeficiente de determinación $R^2=0,29$ ($\beta_{\text{patrónME estudio}}=0,2$,

$\beta_{n^{\circ}\text{segmentvert}}=0,3$, $\beta_{\text{NBV}}=-0,15$ y $\beta_{\text{NWMV}}=-0,05$, $p=0,008$), por lo que el 29% de la variabilidad de la EDSS se explica con este modelo.

En el modelo de regresión multivariante que incluye todas las variables significativas clínicas, de *RM de selección* y *RM del estudio*, es decir, TAB, n^o de brotes los 2 primeros años, n^o de lesiones cerebrales y patrón medular de la *RM medular de selección*, y patrón medular definitivo, n^o segmentos vertebrales afectos, NBV y NWMV de la *RM del estudio*, se obtiene un coeficiente de determinación $R^2=0.33$ con una significación $p=0,005$ y con los coeficientes estandarizados β de las variables: $\beta_{\text{TAB}}=0,29$, $\beta_{n^{\circ}\text{brotes2años}}=0,07$, $\beta_{n^{\circ}\text{les.cerebrales}}=0,18$, $\beta_{\text{patrónMEselección}}=0,23$, $\beta_{\text{patrónMEestudio}}=0,21$, $\beta_{n^{\circ}\text{segmentvert}}=0,31$, $\beta_{\text{NBV}}=-0,21$, $\beta_{\text{NWMV}}=0,008$).

5.8.2. Discapacidad medida por la MSFC (variable dependiente del modelo).

Se analizaron los mismos modelos de regresión lineal multivariante que para la EDSS, en el subgrupo de 31 pacientes a los que se les realizó la MSFC y la valoración del impacto de la fatiga MFIS. Estos modelos fueron: 1) Variable principal del estudio con variables demográficas: patrón medular con edad, género y duración de enfermedad; 2) Variables clínicas: TAB y número de brotes los 2 primeros años; 3) Variables de la *RM cerebral y medular de selección*; 4) Variables de la *RM medular estudio* convencional; 5) Medidas obtenidas de la tractografía medular; 6) Medida de la UCCA de la *RM medular de estudio*; 7) Medidas de la volumetría cerebral; y 8) Modelo con las variables que han resultado significativas.

En los modelos de regresión lineal multivariante realizados con el z score del test de ambulación 25TWT como variable dependiente, resultaron predictores independientes del resultado de esta prueba, la edad y el género ($R^2=0,34$, $\beta_{\text{edad}}=-0,36$ y $\beta_{\text{sexo}}=-0,51$, $p=0,009$), el

número de brotes los 2 primeros años ($R^2=0,38$, $\beta=-0,62$, $p<0,001$), la TAB ($R^2=0,16$, $\beta=-0,4$, $p=0,03$) y en la *RM cerebral de selección*: el nº de lesiones cerebrales y la presencia de lesiones captantes de gadolinio ($R^2=0,29$, $\beta_{n^{\circ}les.cerebrales} = -0,42$ y $\beta_{gadolinio} = 0,2$, $p=0,01$). Ninguno de los hallazgos de la *RM cerebral y medular del estudio* mostró asociación significativa con el 25TWT. En el modelo de regresión que incluía las variables que demográficas, clínicas y de la *RM de selección* que resultaron significativas, el coeficiente de determinación resultante R^2 fue de 0.59, con una significación $p<0,001$ y con coeficientes estandarizados β de las variables: $\beta_{edad} = -0,34$, $\beta_{sexo} = -0,39$, $\beta_{n^{\circ}brotes2años} = -0,37$, $\beta_{TAB} = -0,28$, $\beta_{n^{\circ}les.cerebrales} = -0,21$ y $\beta_{gadolinio} = 0,21$.

Ninguno de los modelos de regresión lineal multivariante analizados con el z score del test de funcionalidad de MMSS 9HPT como variable dependiente, mostró asociaciones significativas.

En los modelos de regresión lineal multivariante realizados con el z score del PASAT como variable dependiente, solo la edad fue predictora independiente del resultado en esta prueba ($R^2=0,14$, $\beta=-0,38$, $p=0,037$).

Y, por último, en los modelos de regresión lineal multivariante analizados con la escala sobre el impacto de la fatiga MFIS como variable dependiente, solo la edad fue predictora independiente del resultado en esta prueba ($R^2=0,15$, $\beta=0,39$, $p=0,03$). El patrón medular cervical en la *RM del estudio* mostró una asociación no significativa con esta escala ($R^2=0,11$, $\beta=0,33$, $p=0,07$).

6. DISCUSIÓN

6. Discusión.

Los resultados del presente estudio indican que, en una muestra de pacientes con EM de inicio recurrente agrupados en función del tipo de afectación medular cervical, la afectación medular difusa desde las fases iniciales de la enfermedad implicó un perfil clínico más agresivo con mayor número de brotes y con mayor acúmulo de discapacidad en menos tiempo de evolución.

La afectación medular en la EM ocurre desde las fases iniciales de la enfermedad siendo frecuente encontrar lesiones, tanto sintomáticas como silentes, que tienen un valor diagnóstico claramente establecido, pero cuya relación con el desarrollo de la discapacidad está por confirmar. De hecho, la ME ha sido poco estudiada hasta hace unos años por las dificultades técnicas en su estudio por RM¹²⁴ y por la falta de consenso respecto a la necesidad del mismo^{127,128}. Existe un interés creciente en los últimos años en investigar la implicación de la afectación espinal de la EM en la progresión de la discapacidad física, tanto con RM convencional como con nuevas técnicas cuantitativas de RM. Así, Tintoré y cols ha publicado este año un estudio de factores de riesgo en su serie de 1000 CIS encontrando, en un análisis por subgrupos, que la presencia de lesiones espinales se relacionó con riesgo de conversión a EM y con el desarrollo de discapacidad³⁴. Por su parte, Kearney y cols⁸⁸ en un estudio transversal, también de este mismo año, calcularon el volumen lesional espinal en ME cervical superior (de C2 a C4) con un método de segmentación de lesiones en cortes axiales semiautomático, observando que la carga lesional espinal, la UCCA, la edad y el género se asociaron de forma independiente con la EDSS (con un coeficiente de determinación del modelo de regresión multivariante $R^2=0.58$). Por otra parte, estudios de atrofia espinal, la mayoría de ellos transversales,

han obtenido resultados dispares en la asociación del área transversa medular cervical con la discapacidad, probablemente relacionados con los diferentes métodos de medición de la UCCA utilizados en cada centro y con los factores de confusión asociados en cada estudio como el género, edad, duración de la enfermedad y subtipo clínico^{144,146,152,154,178}.

Además, como en el cerebro, la afectación espinal en la EM, es compleja y heterogénea, reflejando probablemente distintos sustratos patogénicos, que pueden repercutir de forma diferente en el desarrollo de la discapacidad. En estudios anatómo-patológicos se observan lesiones focales donde predomina la desmielinización^{103,108}, si bien existe en ellas también disminución de la densidad axonal¹¹¹, que afecta tanto a tractos de SB como a la SG^{104,112}, y que se correlaciona en RM medular con lesiones focales bien definidas. Existe también una afectación tisular difusa consistente en desmielinización, daño axonal y pérdida neuronal en la ME, así como atrofia espinal. Estos cambios parece que ocurren de forma independiente a las lesiones focales y pueden relacionarse de forma más consistente con la discapacidad, pero se detectan con más dificultad por RM medular convencional. Así, con técnicas convencionales de RM medular pueden observarse lesiones focales nodulares, únicas o múltiples, atrofia espinal y alteraciones difusas de señal, que pueden aparecer solas o asociadas a las lesiones nodulares focales. La alteración difusa medular por RM fue descrita por primera vez por Lycklama y cols en 1997⁸⁷ relacionándola con formas progresivas de EM y con una mayor discapacidad, y posteriormente, otros grupos han observado la presencia de alteraciones difusas medulares en los pacientes con EM^{84,86,89,90}, pero siempre relacionando las alteraciones difusas medulares con formas progresivas de la enfermedad. En relación a la afectación medular difusa, nuestro grupo observó en un análisis retrospectivo de un pequeño grupo de pacientes con EM, que la presencia de este patrón medular podía aparecer ya en fases iniciales de la enfermedad, manteniéndose

estable en el tiempo, y confería un peor pronóstico⁹⁵, por lo que nos pareció interesante estudiar los diferentes tipos de afectación medular en pacientes diagnosticados de EM, con un análisis del perfil clínico y con técnicas convencionales y no convencionales de RM medular, y valorar su relación con la discapacidad.

Descripción del perfil clínico según el patrón medular cervical y su relación con la discapacidad (objetivo principal del estudio).

Los pacientes con un patrón medular cervical difuso en nuestra muestra de EM eran más jóvenes y sin predominancia de género en comparación con aquéllos sin lesión o con afectación medular nodular, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el grupo de afectación medular difusa fue más frecuente quedar con secuelas de los brotes iniciales, tener un mayor número de brotes en los dos primeros años, una mayor tasa anualizada de brotes y un mayor índice de progresión con respecto a los pacientes con un patrón de afectación medular nodular o aquéllos sin lesión medular, existiendo así una correlación directa de la afectación medular difusa con los tres parámetros clínicos más relevantes relacionados con la aparición de una discapacidad precoz¹⁹². Aunque solo el 20% de los pacientes había alcanzado una EDSS de 3 en el momento del estudio, con una duración media de la enfermedad en la muestra de 4 años y medio, cabe destacar que el tiempo medio en alcanzar dicho grado de discapacidad fue menor en los pacientes con afectación difusa que en los pacientes con afectación nodular y que ningún paciente sin lesión medular tenía una EDSS mayor o igual a 3. Reflejo de este perfil clínico más agresivo, los pacientes con un patrón difuso cambiaron más veces de tratamiento y precisaron más frecuentemente, tratamientos de segunda y tercera línea.

La discapacidad medida por la EDSS en el momento del estudio fue mayor en los pacientes con un patrón medular difuso que en los

pacientes con afectación medular nodular y en éstos, mayor que en los pacientes sin lesión medular. Estos hallazgos están en consonancia con dos estudios previos. El primero, llevado a cabo por Lycklama y cols y publicado en 1997⁸⁷, en el que se describió por primera vez la presencia de alteraciones difusas de señal a nivel medular y el segundo, más reciente, por Lukas y cols en 2013⁸⁹, en el que encuentra un porcentaje de afectación difusa medular en el 14,5% de su muestra de 440 pacientes con una duración media de la enfermedad entre 9 y 11 años. Si bien en ambos estudios las alteraciones difusas de señal en la RM medular implican una mayor discapacidad como en el nuestro, relacionan este tipo de afectación con las formas progresivas de la enfermedad (EMPP y EMSP). Nuestra muestra de pacientes se restringe a formas recurrentes y hemos observado también en esta forma clínica, un patrón de afectación medular difusa en algunos pacientes que aparece desde las fases iniciales de la enfermedad, como se ha observado previamente por Bot y cols⁸⁴ que encontró un 13% de alteraciones medulares difusas en EM precoces (de menos de 2 años de evolución), y que se mantiene estable en el tiempo⁹⁵. Es importante señalar que en las RM cerebrales de selección no hubo diferencias en cuanto al número de lesiones cerebrales en T2 y distribución de las mismas entre los 3 patrones de afectación medular, por lo que, puesto que el tipo de afectación medular tiene implicaciones pronósticas, se podría recomendar realizar RM medular, al menos de la región cervical, al inicio de la enfermedad. De hecho, en nuestra muestra de pacientes, no solo la alteración difusa medular confirió un peor pronóstico, sino que también al contrario, los pacientes sin afectación medular por RM, se comportaron con un perfil más benigno, con menos brotes, menos discapacidad medida por la EDSS y un menor impacto de la fatiga que los pacientes con afectación medular, ya fuera nodular o difusa.

Al analizar la discapacidad en un subgrupo de pacientes con la escala

funcional compuesta MSFC, las pruebas relacionadas principalmente con la función motora de MMII y MMSS, es decir, el test de ambulación y el test de los 9 palitos, tuvieron una buena correlación con la EDSS, pero no el PASAT, puesto que valora funciones superiores cognitivas como la atención, el cálculo y la velocidad de procesamiento de la información, y la EDSS subestima la repercusión de la afectación cognitiva sobre la discapacidad. Ninguna de las 3 pruebas de la MSFC mostró diferencias entre los grupos según la afectación medular. En cambio, los pacientes con afectación medular, ya fuera nodular o difusa, sí mostraron un mayor impacto de la fatiga en la escala MFIS con respecto a aquéllos sin lesión en ME. Este hallazgo está en consonancia con un trabajo previo llevado a cabo por Rocca y cols¹⁹³ en el que observaron que la extensión del reclutamiento en la ME por RM funcional se relacionó con la severidad de la fatiga en pacientes con EM sugiriendo que, debido a la pérdida neuronal en la ME, se incrementa la activación y reclutamiento de las neuronas espinales que quedan llevando al agotamiento de la reserva funcional medular y reflejándose con la fatiga.

Análisis de los tipos de afectación medular por RM convencional y RM cuantitativa (tractografía y medición de atrofia espinal).

Los resultados de la RM medular cervical del estudio en nuestra muestra de pacientes, mostraron una mayor carga lesional medida por número de lesiones cervicales y por número de segmentos vertebrales afectados en el grupo de pacientes con afectación difusa con respecto a aquéllos con afectación medular nodular. En este sentido, un estudio previo mostró una mayor carga lesional medida por el número de segmentos afectados en los pacientes con afectación medular difusa⁸⁶ y en otro, la afectación nódulo-difusa mostró mayor número de lesiones focales que la afectación nodular⁸⁷.

Entre los objetivos de nuestro estudio estaba analizar si existían

diferencias entre los tipos de afectación medular en las medidas obtenidas por tractografía, puesto que no se había estudiado de forma específica previamente. Los valores medios de la fracción de anisotropía (FA), la difusividad media (MD) y las difusividades radial (λ_{\perp}) y axial (λ_{\parallel}) medulares en los pacientes incluidos en el estudio, se encuentran en el rango de los valores descritos en los estudios previos sobre tractografía y tensor de difusión medular en EM, si bien este rango es amplio, debido a los diferentes métodos de adquisición de la imagen y de postproceso de la misma usados en cada centro. Así, la FA media medular del conjunto de nuestros pacientes fue de 0,51, dentro del rango de los valores observados previamente (desde valores bajos de estudios más antiguos, de 0,36¹⁶² a valores más altos en estudios más recientes, de 0,61¹⁸¹), no habiendo diferencias entre los 3 grupos de afectación medular. La MD media medular fue de $1,02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$, dentro del rango de lo publicado previamente (desde 0,68-0,82 según tractos¹⁷⁰ a 1,27¹⁸¹), no habiendo tampoco diferencias entre los tipos de afectación medular. Las difusividades axial y radial medulares medias fueron de $1,53 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ y $0,77 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$, respectivamente, sin encontrar tampoco diferencias entre los tipos de afectación medular y estando en el rango de los valores descritos en estudios previos (difusividad axial o λ_{\parallel} entre 0,99- $1,14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ según los tractos¹⁷⁰ y $2,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ ¹⁸¹ y difusividad radial o λ_{\perp} entre 0,44- $0,67 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ según tractos¹⁷⁰ y $0,76 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ ¹⁸¹).

Se ha observado en estudios previos que las medidas de difusión son capaces de distinguir entre controles sanos y EM, e incluso, entre formas recurrentes y progresivas de la enfermedad. Al analizar los resultados de la tractografía en función del tipo de afectación medular en nuestra muestra, no se encontraron diferencias entre los grupos; ello puede deberse a que las medidas de la tractografía detectan las alteraciones microestructurales que acontecen en la ME de la EM, tanto en la sustancia

blanca de apariencia normal, como en las áreas con lesiones focales y en las alteraciones difusas medulares. Estos hallazgos están en la línea de lo previamente descrito por Van Hecke y cols¹⁹⁴ en una muestra de pacientes de EM con y sin lesión medular visible en los que se detectaron alteraciones significativas en las medidas de difusión con respecto a los controles sanos, pero no encontraron diferencias entre los pacientes con y sin lesión medular.

Las alteraciones difusas de señal medular se han relacionado en estudios previos con la atrofia espinal medida por la UCCA (área transversa medular cervical superior)^{87,89}. En nuestra muestra, la UCCA media fue menor en el grupo de afectación difusa medular, 80,65mm², que en los pacientes sin lesión medular, 83,54mm², y con lesión medular nodular, 83,03mm², pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo cual se podría explicar porque, como es sabido, unos de los factores determinantes de la atrofia espinal en la EM es la duración de la enfermedad¹⁴⁶ y nuestros pacientes tenían una duración de la enfermedad relativamente corta, de 4 años y medio de media, con un rango de 1,6 a 9 años, en comparación con los estudios mencionados arriba: con una mediana de duración de la enfermedad entre 8 y 18 años según el subtipo clínico de EM en el estudio de Lukas y cols⁸⁹, y en el que la duración de la enfermedad fue un factor independiente determinante de la UCCA en su análisis de regresión múltiple multivariante; y con una mediana de tiempo de evolución entre 6 y 7 años según el tipo de afectación medular en el estudio de Lycklama y cols⁸⁷ pero con un rango muy amplio, desde 0 a 30 años.

Relación entre la afectación cerebral y medular en la EM.

Como hemos visto, la relación entre la afectación cerebral y medular en la EM se ha estudiado ampliamente, analizando parámetros de carga lesional espinal y cerebral y, sobretudo, con medidas de atrofia

espinal y de volúmenes cerebrales, obteniendo resultados y grados de asociación variables entre los diferentes parámetros valorados en cada centro, puesto que, aunque es esperable que exista una relación entre lo que acontece en cerebro y ME en la EM, esta enfermedad cursa con distintos procesos patológicos de forma no uniforme en las diferentes áreas del SNC y en diferentes momentos de la evolución, no existiendo marcadores bien definidos predictores del tipo y distribución del daño patológico. En este sentido, por ejemplo, se ha visto que ser portador de un determinado genotipo HLA (HLA-DRB1*15) se relaciona con mayor afectación medular en estudios histopatológicos y de neuroimagen^{106,119} y en otro estudio, con afectación medular difusa y mayor discapacidad¹²⁰.

La posible relación entre la afectación medular difusa y la volumetría cerebral no ha sido estudiada específicamente; únicamente, Lycklama y cols⁹⁴ estudiaron en una muestra de pacientes con EM, la relación entre la carga lesional espinal, focal y difusa, y la UCCA, con la carga lesional cerebral en T2 y en T1 y con el volumen ventricular, no encontrando correlación entre ninguno de los parámetros de cerebro y ME. En nuestro análisis, los pacientes con afectación medular difusa mostraron un volumen de SB cerebral normalizado (NWMV) menor que los pacientes con afectación nodular o sin lesión medular, lo cual podría reflejar que está implicada la degeneración walleriana como posible mecanismo patogénico en la alteración difusa medular.

Al valorar si existía algún otro tipo de relación entre el daño cerebral y medular cervical en nuestros pacientes, no encontramos asociación entre las medidas de volumetría cerebral y la carga lesional medular, medida por número de lesiones focales espinales y número de segmentos vertebrales afectos, ni tampoco con la FA ni la UCCA, pero sí apreciamos correlaciones negativas débiles entre la MD y la difusividad axial medular media con el NBV (volumen cerebral normalizado) y una tendencia no

significativa a una correlación negativa entre la difusividad radial medular media y el NBV. Así, el descenso de la difusividad axial medular, que implica un mayor daño axonal en ME según estudios experimentales, se relacionaría con unos volúmenes cerebrales más altos en nuestro estudio, y por tanto, con una menor atrofia cerebral, lo cual se podría interpretar como que el daño axonal medular es independiente del daño cerebral en nuestros pacientes. Por otra parte, la MD medular, que se ha observado en estudios previos aumentada en pacientes con EM respecto a controles sanos, reflejando una alteración en la integridad del tejido, pero sin especificidad histopatológica, pudiendo alterarse con desmielinización y daño axonal o incluso “pseudonormalizarse” con la proliferación glial reactiva y la inflamación^{136,162}, en nuestro estudio mostró una débil correlación negativa con el NBV, que traduciría una cierta interrelación entre las alteraciones microestructurales del tejido espinal y la atrofia cerebral global. Siguiendo este mismo razonamiento, cabría esperar una correlación positiva entre la FA espinal y los volúmenes cerebrales, pues el descenso de la FA se ha descrito en estudios previos como marcador de la alteración microestructural del tejido espinal, más específica que la propia MD de desmielinización y/o daño axonal (no distingue entre ambos, pero no se altera con la gliosis reactiva ni con la inflamación)^{136,162}, pero no se ha observado en nuestro análisis, restando significación a la relación entre la MD y la NBV observadas. En este sentido, Benedetti y cols¹⁶⁶ encontraron, al estudiar la ME por tractografía en pacientes con EM, una MD aumentada tanto en EM benignas como en EMSP con respecto a controles sanos, pero la FA solo estaba reducida en las formas EMSP sugiriendo que, aunque en las formas benignas existía alteración en las barreras estructurales a los movimientos de las moléculas del agua, la orientación de los tractos de SB principales estaba conservada, lo cual podía relacionarse con la relativa preservación de la función en este tipo de enfermedad. Dado que cerca del 80% de nuestros pacientes tenían discapacidades bajas, las diferencias encontradas en la MD pero

no en la FA podrían explicarse por lo anterior. Por último, la difusividad radial que en fases iniciales de la EM en estudios histopatológicos se ha relacionado con la desmielinización, perdiendo especificidad patológica en estadios crónicos de la enfermedad¹⁶⁵, mostró una tendencia no significativa a correlacionarse de forma negativa con el NBV, es decir, en los pacientes estudiados, que tenían una duración de la enfermedad relativamente corta, la atrofia cerebral global tendría una cierta relación con la desmielinización espinal implicando posibles mecanismos patogénicos de degeneración walleriana.

Factores predictores de discapacidad.

La actividad clínica de la enfermedad reflejada en el nº de brotes en los dos primeros años de evolución y en la tasa anualizada de brotes, se relacionó con una mayor discapacidad medida por la EDSS, lo cual se encuentra en consonancia con lo descrito por Leray y cols²⁵ sobre los factores que determinan la discapacidad en una primera fase de la enfermedad, más inflamatoria y de duración variable, y a diferencia de lo que ocurre en un segundo estadio determinado por la neurodegeneración y la inflamación difusa donde estos factores no influyen en la progresión de la discapacidad.

Al valorar el peso de la carga lesional medular cervical sobre la discapacidad, además de las alteraciones difusas medulares ya comentadas, el número de segmentos vertebrales afectos se relacionó con una mayor discapacidad, pero no el número de lesiones focales espinales. Los estudios previos en los que se analiza la relación entre la carga lesional medular cervical y la discapacidad muestran resultados variables. La disparidad en los resultados entre los diferentes centros se justifica en parte por los diferentes parámetros estudiados puesto que el número de lesiones focales refleja solo el daño focal de la enfermedad y, por el contrario, el número de segmentos vertebrales afectos y el

volumen lesional cervical recogen todo tipo de alteración de señal medular, es decir, las lesiones focales y las alteraciones difusas de señal. Por otra parte, la falta de consenso en las secuencias óptimas para la RM medular cervical en la EM, hace que se utilicen diferentes secuencias de imagen según los centros (T2, DP, STIR, PSIR, en el plano sagital y/o axial) con las consiguientes diferencias a la hora de detectar la afectación medular^{86,88,89,131,149}.

La atrofia espinal medida con el área transversa medular a nivel cervical superior (UCCA) es la que ha mostrado una asociación más fuerte con la discapacidad física en estudios mayoritariamente transversales, aunque con grados de correlación variables según los centros y las variables incluidas en sus análisis como factores asociados. En nuestro estudio, la UCCA no mostró correlación con la EDSS, lo cual se podría justificar por la duración de la enfermedad en el momento del estudio relativamente corta. En este sentido, Biberacher y cols¹⁵² observaron solo una débil correlación en la UCCA de EMRR precoces con la EDSS y Bellenberg y cols¹³² observaron que la UCCA, si bien era menor en EM respecto a controles sanos desde el inicio de la enfermedad, se mantenía estable los 5 primeros años de evolución y posteriormente iba progresando la atrofia espinal gradualmente conforme avanzaba la enfermedad, lo cual sugiere que, aunque la atrofia espinal ocurre ya desde el inicio de la enfermedad, otros factores son los que determinan la discapacidad en estadios precoces²⁵. En esta misma línea, Kearney y cols⁸⁸ no encontró asociación entre la UCCA y la EDSS cuando analizaba a pacientes con EDSS < 6 y, por el contrario, como ocurre en los pacientes de nuestro estudio, sí existía asociación entre la carga lesional espinal y la EDSS. Además, en nuestra muestra, tampoco se detectó relación entre la carga lesional cervical y la UCCA. Por todo ello, y teniendo en cuenta que la carga lesional espinal y la UCCA probablemente reflejen sustratos patológicos diferentes, se puede deducir que son factores de riesgo

independientes de la discapacidad y que cada uno de ellos tiene un peso diferente en las distintas fases de la enfermedad.

En nuestra muestra de pacientes con EM, ninguna de las medidas obtenidas por tractografía medular, esto es, los valores medios de la FA, la difusividad axial, la difusividad radial y la MD, se relacionaron con la discapacidad medida por la EDSS. Respecto a este punto, existen estudios que sí han encontrado relación entre las medidas de tractografía medular y la discapacidad física, tanto de las medidas realizadas sobre el conjunto de la ME^{180,181} o sobre los tractos de SB¹⁷³ o sobre la SG¹⁷⁴, sugiriendo que las medidas de tractografía son muy sensibles a la hora de detectar cambios microestructurales en el tejido, pero sin una clara especificidad patológica. Por el contrario, otros estudios, como el nuestro, no encontraron correlación entre las medidas derivadas del tensor de difusión o la tractografía medular en pacientes con EM y la EDSS^{136,195,196}. La falta de correlación entre las medidas de tractografía medular y la discapacidad en nuestros pacientes podría deberse por una parte a cuestiones técnicas propias de los métodos de adquisición y postproceso de la imagen, puesto que la imagen obtenida por difusión tiene poca resolución espacial con lo que resulta complicado segmentar de forma precisa las áreas de interés (ROI) tanto de tractos como del conjunto de la ME debiendo realizarse la segmentación de forma manual con las consecuentes variaciones intra e interobservador y el consumo de recursos importantes de tiempo. Por otra parte, al tratarse de un estudio transversal, como la tractografía detecta cambios microestructurales, éstos pueden ser reversibles y no reflejarse en la EDSS. Así pues, dado que la técnica de difusión ha sido aplicada a la ME en la EM desde hace pocos años, utilizándose diferentes métodos en cada centro, lo que hace poco comparables los resultados, y requiriendo todavía en estudios recientes, el uso de una segmentación completamente manual de las ROI en cada paciente o en algunos casos, el uso de métodos

semiautomáticos no estandarizados que precisan de supervisión manual, habiéndose descrito por ejemplo por Oh y cols¹⁴⁸ la necesidad de ajustar manualmente las ROI obtenidas por un método automático hasta en un 40% de los casos, pensamos que sería recomendable tratar de obtener mejor calidad en la imagen de difusión o co-registrar con secuencias de alta resolución y conseguir métodos de segmentación automáticos que no requieran de una supervisión manual. Además, las mejoras técnicas deberían ser fácilmente reproducibles y accesibles para poder establecer protocolos de consenso con las secuencias medulares y el postproceso de la imagen óptimos y así, poderlos validar en estudios multicéntricos y longitudinales.

Al valorar la posible relación entre las medidas de la volumetría cerebral con la discapacidad, y en consonancia con lo descrito previamente, se observó un menor volumen global cerebral y de SB y de SG en los pacientes con más discapacidad medida por la EDSS pero sin alcanzar significación estadística. Tampoco la subescala PASAT de la escala funcional compuesta MSFC, que detecta específicamente alteraciones de funciones superiores cerebrales, mostró en nuestro análisis correlación con las medidas de volumetría cerebral.

Al analizar la relación entre las diferentes variables demográficas, clínicas y de la RM cerebral y medular cervical del estudio con la discapacidad medida por la escala funcional compuesta MSFC en un subgrupo de 31 pacientes, solo se obtuvieron correlaciones significativas con variables demográficas y clínicas; así, el número de brotes los dos primeros años y la TAB se relacionaron con el test de ambulación 25TWT, el índice de progresión se relacionó con el test de funcionalidad de MMSS, 9HPT, y la edad se relacionó con el PASAT así como con un mayor impacto de la fatiga (MFIS) en los pacientes. Ninguna de las medidas de la tractografía medular cervical, de la UCCA ni de la volumetría cerebral

obtenidas en la RM del estudio, mostró una correlación significativa con las subescalas del MSFC, lo cual probablemente se deba a la N baja de este subgrupo que no permitió detectar diferencias entre los pacientes.

Por último, al analizar los posibles factores predictores de discapacidad física medida por la EDSS por regresión multivariante, se establecieron como factores independientes de riesgo, el patrón medular y el nº de segmentos vertebrales afectos de la RM del estudio con una fuerza de la asociación moderada (coeficiente de determinación del modelo $R^2=0,25$), es decir, que el 25% de la varianza de la EDSS en nuestra muestra se explica por los hallazgos en RM medular cervical convencional. El número de brotes los dos primeros años, la TAB, el número de lesiones cerebrales y el patrón medular cervical en la RM de selección, y el NBV y el NWMV en la RM cerebral del estudio resultaron también factores de riesgo independientes, pero con grados de asociación más débiles (0,08-0,16). El modelo final que incluyó todas estas variables clínicas y de neuroimagen que se habían correlacionado de forma significativa con la EDSS, mostró una asociación moderada con la discapacidad, con un coeficiente de determinación R^2 de 0,33, es decir, que el 33% de la variabilidad de la EDSS se explicaba por este modelo. Por tanto, los hallazgos en la RM medular cervical convencional, esto es, el patrón de afectación medular y la carga lesional espinal medida por el número de segmentos vertebrales afectos, resultaron ser los factores predictores de la discapacidad medida por la EDSS más fuertes en nuestra muestra. El hecho que el número de segmentos vertebrales afectos en la región cervical sea un factor de riesgo de discapacidad y el número de lesiones focales cervicales no resulte significativo puede deberse a que este último no refleja el daño difuso medular.

Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio tiene como limitaciones que no había grupo control

sano con el que habríamos valorado si la tractografía medular, que detecta cambios microestructurales en los pacientes con EM con o sin lesión medular como hemos visto, era capaz de mostrar diferencias con respecto a controles sanos.

Otra limitación de nuestro estudio es su naturaleza transversal, por lo que sería interesante realizar un seguimiento longitudinal clínico y de neuroimagen convencional y cuantitativa a los pacientes de nuestra muestra para valorar la evolución en las medidas obtenidas por tractografía y en la atrofia cerebral y espinal según los patrones de afectación medular, y analizar su relación con la progresión de la discapacidad.

La RM medular del estudio se restringió a la región cervical porque es la zona menos susceptible a los artefactos en la adquisición de la imagen y probablemente, la más representativa del daño medular en la EM puesto que es la más frecuentemente afectada^{84,86}. Además, se ha visto que la afectación medular dorsal puede predecirse por el grado de afectación cervical en pacientes con EM⁹⁰. Por todo ello, estudios por RM que incluyeran la región dorsal de la ME resultarían más completos pero requerirían más tiempo de RM, que podría derivar en más artefactos de movimiento al adquirir la imagen, y encarecerían el estudio sin que posiblemente aportaran información relevante complementaria al estudio limitado a la región cervical.

En el análisis de la tractografía medular se ha estudiado el conjunto de la ME y no los tractos específicos de forma separada porque la resolución espacial de la imagen por difusión era baja haciendo difícil localizar de forma precisa los tractos anatómicos, lo cual ha podido contribuir a disminuir la capacidad de estas medidas de RM cuantitativa para detectar diferencias entre los grupos según el patrón de afectación

medular. Pero, por otra parte, probablemente el estudio del conjunto de la ME cervical pueda detectar información relevante del tejido espinal de apariencia normal.

Tanto en el postproceso de la imagen del tensor de difusión como en el estudio del área transversa medular se ha realizado segmentación manual de las áreas de interés por dos personas especializadas en ambas técnicas, por lo que consideramos fiables los resultados obtenidos, si bien no hemos realizado un análisis de la variabilidad intra- e inter-observador. Por otra parte, en el análisis de la volumetría cerebral, no hemos realizado máscara de lesiones en T2, pues con la secuencia ponderada en T2 en el plano axial que disponíamos, no se obtenía ninguna segmentación automática satisfactoria y la segmentación manual de las lesiones en estos casos resulta muy costosa repercutiendo de forma negativa en su reproducibilidad y fiabilidad. El hecho de analizar los volúmenes cerebrales sin máscara de lesiones puede haber resultado en una infraestimación del volumen de SB cerebral y una sobreestimación del volumen de SG cerebral, pues el software de SIENAx interpreta las lesiones en T2 como SG en vez de cómo SB, pero no se modifica el volumen cerebral global. Si bien los volúmenes cerebrales se muestran normalizados como se recomienda¹⁸⁸, la UCCA la mostramos sin normalizar como en la mayoría de los estudios, puesto que los diferentes métodos de normalización del área o volumen medular estudiados, no han mostrado superioridad a la medida del área o volumen en números absolutos^{89,149,197}.

Consideraciones sobre el significado de la afectación medular difusa en la EM.

Desde un punto de vista anatómico-patológico, la afectación medular cervical en la EM, como la cerebral, comprende desde la desmielinización focal predominante en las lesiones focales visibles por RM medular

convencional a una afectación difusa consistente en desmielinización, daño axonal y pérdida neuronal^{109,113}, y atrofia espinal tanto de SB como de SG¹³⁰, más difíciles de detectar, caracterizar y cuantificar por RM convencional. Esta afectación medular difusa se corresponde probablemente en parte con las alteraciones difusas de señal medular detectadas por RM medular, pero no todo el sustrato patológico del daño tisular difuso medular se detecta con técnicas convencionales de RM, como lo demuestra el hecho que incluso en pacientes sin lesión medular visible, hayamos observado alteraciones en las medidas de la tractografía espinal. Además, se ha observado que la afectación focal y el daño tisular difuso en la ME ocurren de forma independiente entre ellos^{107,114}, y que existe solo una débil interrelación entre la afectación medular y cerebral, como también hemos podido observar en nuestra muestra. Los mecanismos patogénicos implicados en la afectación difusa medular podrían comprender en parte, mecanismos de degeneración walleriana, como lo demuestra el hecho que el volumen de SB cerebral se ha relacionado en nuestros pacientes con el patrón de afectación medular difuso y no con la afectación medular focal, aunque también coexistan otros mecanismos patogénicos de daño in situ, como lo demuestra la asociación entre el daño axonal difuso y la inflamación meníngea observada previamente^{115,198}.

La afectación medular difusa se ha relacionado con la discapacidad física como hemos podido observar en nuestros pacientes, tanto por el patrón medular como por la carga lesional espinal medida por el número de segmentos vertebrales afectados que recoge tanto la afectación focal como difusa, pero no se ha encontrado relación con el número de lesiones medulares focales y la discapacidad. Además, la afectación medular difusa, como hemos confirmado en nuestro estudio, no solo ocurre en formas progresivas de la enfermedad, sino también en formas de inicio recurrente y desde fases iniciales de la EM. En las series publicadas

previamente^{84,86,87,89} que relacionan la afectación medular difusa con las formas progresivas de la enfermedad, también encuentran en un 9-18% de pacientes con formas recurrentes de la enfermedad este tipo de afectación medular, pero lo relacionan con la duración de la enfermedad o no lo analizan.

Considerando todo lo anterior, nosotros pensamos que la alteración difusa medular probablemente refleja un sustrato patogénico diferente de la afectación focal nodular y, además de relacionarse con formas progresivas de EM como se ha descrito previamente, ocurre en aproximadamente un 10-15% de los pacientes con formas recurrentes, aparece ya en fases precoces de la enfermedad, y confiere en estos pacientes un mal pronóstico con agresividad clínica en forma de brotes y con acúmulo de discapacidad en menos tiempo, requiriendo con más frecuencia, tratamientos de 2º y 3º línea. Consideramos necesario, por tanto, incluir el estudio medular por RM en todos los pacientes en el proceso diagnóstico de la EM y, apoyando la idea de que las enfermedades desmielinizantes del SNC no son entidades completamente separadas existiendo variantes o formas intermedias que deben ser mejor caracterizadas en el futuro, sería interesante investigar posibles biomarcadores que ayuden a distinguir fenotipos de la EM con afectación medular predominante. Así, por ejemplo, se ha visto una mayor frecuencia del genotipo HLA-DRB1*15 en las EM con predominio de afectación medular; y en formas seronegativas de NMO, se ha detectado recientemente hasta un 20% de pacientes con anti-MOG+ y, si bien aún no está claro el carácter patogénico de estos autoAc, parece que identifican un perfil clínico más benigno, más frecuentemente monofásico y con afectación predominante ocular, aunque está por confirmar. En nuestra muestra de pacientes, se excluyó del análisis a una paciente de 21 años que había sufrido 2 NO leves y un brote de NO y mielitis sensitiva simultáneas leves en 2,5 años de evolución de la enfermedad, con buena

recuperación de los mismos, con BOC y Ac antiNMO repetidos negativos, y una afectación medular cervical nódulo-difusa, en la que se detectaron Ac antiMOG+.

Teniendo en cuenta que el 20% (13) de los pacientes de la muestra habían tenido solo mielitis y/o NO recurrentes y que la distribución de los patrones de afectación medular fue similar que en el resto de la muestra, solo 3 pacientes (23%) tenían afectación difusa medular lo cual supone cerca del 5% del total de la muestra. En este pequeño subgrupo de pacientes con afectación medular difusa y mielitis y/o NO recurrentes, se podría argumentar que tienen una forma intermedia óptico-espinal (pero con características distintas a las EMOE asiáticas, en las que se ha descrito BOC+ solo en el 30% y por el contrario, hasta un 50% Ac antiNMO+) entre la EM y la NMO, pues tienen un perfil clínico característico, con brotes frecuentes, afectación medular predominante, mala respuesta al tratamiento inmunomodulador de la EM y acúmulo de discapacidad en menos tiempo, pero las características de la afectación cerebral y medular por RM son sugestivas de EM en todos estos pacientes y no de NMO, y además el perfil de laboratorio con BOC+ y Ac anti-NMO negativos también es propio de EM. Habría que confirmarlo en una muestra mayor de pacientes.

Sin embargo, esta variante explicaría solo el 15% de los pacientes con afectación medular difusa en nuestra muestra, es decir, que la afectación difusa medular no se puede asociar únicamente a este fenotipo clínico ni tampoco como hemos visto ya, a formas progresivas de la EM.

Finalmente, de todos estos datos, podemos deducir que el entendimiento de la patogénesis de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias del SNC y de la EM en concreto, es todavía parcial, por lo que la clasificación actual no debe ser considerada como definitiva y

nuevas entidades o variantes deben ser mejor caracterizadas en el futuro. Una sistematización adecuada puede tener gran relevancia pronóstica e implicaciones terapéuticas. En este punto, la RM medular convencional tiene un papel relevante desde un punto de vista diagnóstico y también pronóstico, puesto que la afectación medular desde fases iniciales de la enfermedad se ha relacionado con la discapacidad.

En resumen, en el presente estudio en pacientes con EM podemos concluir que la afectación medular difusa puede aparecer en fases precoces de la enfermedad, también en las formas de inicio recurrente, y confiere un peor pronóstico en estos pacientes que adquieren una mayor discapacidad física en menos tiempo. La tractografía no fue capaz de discriminar entre tipos de afectación medular, probablemente porque detecta anomalías microestructurales que ocurren en la EM incluso en ausencia de lesión visible por neuroimagen, y hubo una tendencia a una mayor atrofia espinal en los pacientes con afectación difusa. La carga lesional espinal cervical medida por el número de segmentos vertebrales afectados y la afectación medular difusa se relacionaron con una mayor discapacidad en los pacientes de nuestro estudio.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones.

En esta tesis se ha analizado los diferentes tipos de afectación medular por RM en una población de pacientes diagnosticados de EM, de inicio recurrente, valorando su relación con la discapacidad. A partir de los resultados expuestos en este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La afectación medular cervical difusa puede aparecer en formas de EM de inicio recurrente y en fases precoces de la enfermedad.
2. La afectación medular difusa se asocia con mayor actividad clínica de la enfermedad en forma de brotes, con una progresión más rápida y con mayor discapacidad física medida por la EDSS en los pacientes, que la afectación medular nodular y la ausencia de lesión medular.
3. La afectación medular difusa que se detecta en las fases iniciales de la EM, se mantiene estable en el tiempo, lo cual sugiere que ésta no es la consecuencia del acúmulo de lesiones focales medulares con la evolución de la enfermedad, sino que coexisten otros mecanismos patogénicos lesionales diferentes en esta forma de afectación medular precoz.
4. El tipo de afectación medular en la EM y la carga lesional espinal, medida por el número de segmentos vertebrales afectados, se relacionan con la discapacidad física y se detectan por RM medular convencional.
5. La RM medular cervical convencional en las fases iniciales de la EM tiene valor diagnóstico e implicaciones pronósticas, por lo que se recomienda incluirla en el estudio de todos los pacientes con sospecha de EM.
6. La afectación medular difusa se ha correlacionado con el volumen de sustancia blanca cerebral en nuestro estudio, lo cual puede implicar mecanismos de degeneración walleriana, si bien, probablemente

coexisten otros mecanismos patogénicos en el daño tisular difuso.

7. Ninguna otra medida de la afectación medular, es decir, la carga lesional medular cervical, las medidas de tractografía medular y la medición de la atrofia espinal, se ha relacionado con las medidas de atrofia cerebral, lo cual sugiere como en otros estudios, que el daño cerebral y el medular ocurren de forma independiente en la EM y traducen mecanismos patogénicos diferentes.

8. La tractografía medular y la atrofia espinal medida por el área transversa cervical superior (UCCA) no han mostrado utilidad en nuestro estudio para establecer diferencias entre los tipos de afectación medular en pacientes con EM de inicio recurrente ni se han relacionado con la discapacidad.

9. Solo estudios evolutivos de seguimiento clínico y con técnicas convencionales y cuantitativas de RM medular en los pacientes, podrán confirmar estos hallazgos y valorar realmente la utilidad pronóstica de la tractografía medular y de la medición de la atrofia espinal. La estandarización de los métodos de adquisición y postproceso de la imagen de RM con estas técnicas es necesaria para poder analizar de forma adecuada su rendimiento.

8. LISTA DE FIGURAS

8. Lista de figuras.

Figura 1. Progresión de la discapacidad en las dos fases de la EM descritas por Leray y cols.	12
Figura 2. Corte transversal de la ME a nivel cervical medio.	22
Figura 3. Diagnóstico diferencial en los síndromes clínicos aislados medulares (mielitis transversas).	23
Figura 4. Sistemas funcionales de la escala EDSS y puntuación.	76
Figura 5. Representación visual de la escala EDSS.	77
Figura 6. Selección de los cortes correspondientes al nivel del disco intervertebral C2-C3 de la secuencia FLAIR 3D axial cervical.	84
Figura 7. Segmentación manual del área medular.	85
Figura 8. Comprobación y corrección del área medular mediante software <i>mricron</i> .	85
Figura 9. Algoritmo de selección de pacientes.	92
Figura 10. Ejemplo de ausencia de lesión medular.	100
Figura 11. Ejemplos de afectación medular nodular, única y múltiple.	101
Figura 12. Ejemplo de afectación medular nódulo-difusa.	102
Figura 13. Ejemplo de afectación medular difusa.	103
Figura 14. Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Ausencia de lesión medular.	106
Figura 15. Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Patrón medular cervical nodular.	107

- Figura 16.** Imágenes de la tractografía medular según el tipo de afectación medular cervical: Patrón medular cervical difuso. **108**
- Figura 17.** Gráficas de las variables clínicas más representativas que muestran diferencias significativas entre los grupos de afectación medular. **112**
- Figura 18.** Gráficas de las escalas de valoración neurológica que muestran diferencias significativas entre los patrones de afectación medular. **114**
- Figura 19.** Gráficas de las variables de la *RM cerebro-medular del estudio* que muestran diferencias significativas en función del patrón medular. **117**
- Figura 20.** Gráfico de dispersión que muestra la correlación entre la TAB y la discapacidad medida por la EDSS. **118**

9. LISTA DE TABLAS

9. Lista de tablas.

Tabla 1. Características técnicas de las secuencias adquiridas en la RM cerebral.	81
Tabla 2. Características técnicas de las secuencias adquiridas en la RM medular cervical.	82
Tabla 3. Características generales de la muestra.	96
Tabla 4. Escalas de valoración neurológica derivadas de la exploración en la visita del estudio.	98
Tabla 5. Hallazgos de la RM cerebral y medular cervical del estudio.	105
Tabla 6. Características generales según los grupos realizados en función del tipo de afectación medular cervical.	111
Tabla 7. Escalas de valoración neurológica derivadas de la exploración en la visita del estudio según los grupos realizados en función del tipo de afectación medular cervical.	114
Tabla 8. Hallazgos de la RM cerebral y medular cervical del estudio según los grupos realizados en función del tipo de afectación medular cervical.	116
Tabla 9. Correlación entre las variables clínicas y la EDSS.	119
Tabla 10. Correlación entre las medidas de las escalas realizadas en la visita de estudio, MSFC y MFIS con la EDSS.	120
Tabla 11. Correlación entre las medidas derivadas de la RM medular cervical del estudio con la EDSS.	121

Tabla 12. Correlación entre las medidas derivadas de la volumetría cerebral de la RM cerebral del estudio con la EDSS. **121**

Tabla 13. Relación entre las características generales y los hallazgos de RM cerebral y medular del estudio en un subgrupo de 31 pacientes, con la discapacidad medida por la Escala funcional compuesta (MSFC) y con el impacto sobre la fatiga medido por la escala MFIS. **124**

Tabla 14. Correlaciones entre el nº de lesiones focales medulares y el nº de segmentos vertebrales afectados a nivel de ME cervical con las medidas obtenidas por tractografía y la UCCA. **125**

Tabla 15. Relación entre los hallazgos de RM medular cervical y la volumetría cerebral. **126**

10. BIBLIOGRAFÍA

10. Bibliografía (por orden de aparición).

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. *Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2000 Sep 28; 343(13):938-52.*
2. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis. Lancet 2002 Apr 6; 359(9313):1221-31.*
3. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. *Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. Acta Neurol Scand 2015 Aug; 132(2):111-7.*
4. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A, et al. *Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. Mult Scler 2012 Mar; 18(3):372-6.*
5. Celius EG, Harbo HF, Egeland T, Vartdal F, Vandvik B, Spurkiand A. *Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2000 Sep 15; 178(2):132-5.*
6. Dean G, Yeo TW, Goris A, Taylor CJ, Goodman RS, Elian M, et al. *HLA-DRB1 and multiple sclerosis in Malta. Neurology 2008 Jan 8; 70(2):101-5.*
7. Ascherio A, Munger KL. *Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. J Neuroimmune Pharmacol 2010 Sep; 5(3):271-7.*
8. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006 Dec 20; 296(23):2832-8.*

9. *Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis J, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol 2015 Mar; 14(3):263-73.*
10. *Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. Brain 2006 Dec; 129(Pt 12): 3165-72.*
11. *Mahad D, Trapp B, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015 Feb; 14(2):183-93.*
12. *Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. Curr Opin Neurol 2002 Jun; 15(3): 227-31.*
13. *Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clinical Immunol 2012 Jan; 142(1):2-8.*
14. *Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptative immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015 Apr; 14(4):406-19.*
15. *Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results on an International Survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996 Apr; 46(4):907-11.*
16. *Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of Multiple Sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014 Jul 15; 83(3):278-86.*

17. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology* 2009 Mar 3; 72(9):800-5.

18. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, et al. *Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and MRI, CSF, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. Arch Neurol* 2009 Jul; 66(7):841-6.

19. Sierra-Marcos A, Mitjana R, Castelló J, Edo MC, Horga-Hernández A, Tintoré M, et al. *Lesiones incidentales desmielinizantes en RM: estudio de 11 casos con seguimiento clínico-radiológico y revisión de la bibliografía. Rev Neurol* 2010 Aug; 51(3):129-34.

20. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. *Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. Neurology* 2011 Feb 22; 76(8):686-92.

21. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS ONE* 2014 Mar 5; 9(3):e90509.

22. 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 Feb; 69(2):292-302.

23. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. *MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. Neurology* 2010 Feb 2; 74(5):427-34.

24. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007 Aug; 6(8):677-86.

25. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010 Jul; 133(Pt 7): 1900-13.

26. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999 Aug; 5(4):283-6.

27. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis, revisited. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun; 15(3):239-45.

28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 Nov; 33(11): 1444-52.

29. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, van Walderveen MA, Bot JC, Adèr HJ, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology* 2001 Oct 9; 57(7):1253-8.

30. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Nov; 84(11):1192-8.

31. Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal expectancy. *Brain* 2012 Mar; 135(Pt 3): 900-11.

32. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. *The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Sep; 81(9):1039-43.

33. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. *Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? Ann Neurol* 2005 Feb; 57(2):210-15.

34. Tintoré M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. *Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain* 2015 Jul; 138(Pt 7):1863-74.

35. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. *Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology* 2008 Mar 25; 70(13 Pt 2):1079-83.

36. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sábada MC, Roldán E, et al. *Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. Ann Neurol* 2003 Feb; 53(2): 222-6.

37. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sábada MC, Roldán E, et al. *Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. Neurology* 2002 Aug 27; 59(4):555-9.

38. Boscá I, Villar LM, Coret F, Magraner MJ, Simó-Castelló M, Álvarez-Cermeño JC, et al. *Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. Mult Scler* 2010 Jul; 16(7):810-5.

39. Magraner MJ et al. *Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. Neuroradiology* 2012 Jan; 54(1):5-12.

40. Villar LM, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014 Aug; 76(2):231-40.

41. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndrome suggestive of demyelination. *Neurology* 1999 Feb; 52(3):599-606.

42. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17; 346(3):158-64.

43. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 Mar; 131(Pt 3):808-17.

44. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Feb; 61(2):217-21.

45. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009 Feb 10; 72(6):542-50.

46. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013 Jan 1; 80(1):69-75.

47. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998 Mar; 121 (Pt 3):495-503.

48. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in CIS. *Neurology* 2006 Sep 26; 67(6):968-72.

49. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010 Nov 30; 75(22):1988-94.

50. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2011 Jul 19; 77(3):257-63.

51. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008 Sep; 64(3):247-54.

52. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008 Sep; 64(3):247-54.

53. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Oct; 84(10):1082-91.

54. Enzinger C, Fuchs S, Pichier A, Wallner-Blazek M, Khalil M, Langkammer C, et al. Predicting the severity of relapsing-remitting multiple sclerosis: the contribution of cross-sectional and short-term follow-up MRI data. *Mult Scler* 2011 Jun; 17(6):695-701. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. Selfmeasurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919-1927.

55. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol* 2013 Jan; 73(1):95-103.

56. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75:43-49.

57. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008 Nov; 14(9):1157-74.

58. Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler* 2012 Mar; 18(3):271-85.

59. Brinar VV, Habek M, Zadro I, Baron B, Ozretic D, Vranjes D. Current concepts in the diagnosis of transverse myelopathies. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Nov; 110(9):919-27.

60. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 2011 Dec 13; 77(24):2128-34.

61. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013 Jan 15; 10:8.

62. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004 Dec 11-17; 364(9451):2106-12.

63. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 May 23; 66(10):1485-9.

64. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci* 2014 Jan; 21(1):12-21.

65. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007 Feb 20; 68(8):603-5.

66. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010 Aug; 17(8):1019-32.

67. Chan KH, Tse CT, Chung CP, Lee RL, Kwan JS, Ho PW, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol* 2011 Nov; 68(11):1432-9.
68. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014 Feb 11; 82(6):474-81.
69. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014 Mar; 71(3):276-83.
70. Pröbstel AK, Rudolf G, Dommair K, Collongues N, Chanson JB, Sanderson NS, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation* 2015 Mar 8; 12:46.
71. Waters P et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015 Mar 19; 2(3):e89. doi: 10.1212/NXI. eCollection 2015.
72. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. The two faces of neuromyelitis optica. *Neurology* 2014 Feb 11; 82(6):466-7.
73. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006 Mar; 63(3):390-6.

74. Pittock SJ, Weinshenker GB, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006 Jul; 63(7):964-8.

75. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 2013 Apr 2; 80(14):1330-7.

76. Matthews LA, Palace JA. The role of imaging in diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2014 May; 3(3):284-93.

77. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015 Mar 17; 84(11):1165-73.

78. Tackley G, Küker W, Palace J. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2014 May 14. [Epub ahead of print].

79. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009 Sep; 66(3):425-8.

80. Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, Rinaldi F, Poretto V, Alessio S, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2012 Oct 16; 79(16):1671-6.

81. Popescu BF, Parisi JE, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, et al. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010 Dec 7; 75(23):2103-9.

82. O'Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, Thompson AJ, Moseley IF, MacManus DG, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, Mar; 64(3):353-7.

83. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Nov; 74(11):1577-80.

84. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004 Jan 27; 62(2):226-33.

85. Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt GJ, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002 Apr; 223(1):46-56.

86. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Fabbro T, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 Nov; 18(11):1560-9.

87. Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, Castelijns JA, Ader H, van Waesberghe JH, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 Jun-Jul; 18(6):1041-8.

88. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology* 2015 Jan 27; 84(4):367-73.

89. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.

90. Hua LH, Donlon SL, Sobhanian MJ, Portner SM, Okuda DT. Thoracic spinal cord lesions are influenced by the degree of cervical spine involvement in multiple sclerosis. *Spinal Cord* 2015 Jul; 53(7):520-5.

91. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995 Jun; 195(3):725-32.

92. Kearney H, Miszkief KA, Yiannakas MC, Ciccarelli O, Miller DH. A pilot MRI study of white and grey matter involvement by multiple sclerosis in spinal cord lesions. *Mult Scler Relat Disord* 2013 Apr; 2(2):103-8.

93. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003 Sep; 2(9):555-62.

94. Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe, JH, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998 Apr; 121(Pt 4):687-97.

95. Coret F, Boscá I, Landete L, Magraner MJ, Navarré A, León JL, et al. *Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler* 2010 Aug; 16(8):935-41.

96. Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, et al. *Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. J Neurol* 2008 Feb; 255(2):163-70.

97. Yonezu T, Ito S, Mori M, Ogawa Y, Makino T, Uzawa A, et al. *"Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Mult Scler* 2014 Mar; 20(3):331-7.

98. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Ferti E, Hruby W, et al. *Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. Eur Radiol* 2009; 19:2535-43.

99. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. *Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. JAMA Neurol* 2015 Jan; 72(1):81-7.

100. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. *Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of NMO: a population-based, descriptive study. BMC Neurol* 2013 Apr 8; 13:33.

101. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikechi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 2009 May 15; 289(1-2):22-8.

102. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology* 2011 Feb; 18(1):69-79.

103. Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, et al. Spinal cord neuronal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2009 Oct; 19(4):642-9.

104. Gilmore CP, Geurts JJ, Evangelou N, Bot JC, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging. *Mult Scler* 2009 Feb; 15(2):180-8.

105. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 2006 Jun; 129(Pt 6):1507-16.

106. DeLuca GC, Alterman R, Martin JL, Mittal A, Blundell S, Bird S, et al. Casting light on multiple sclerosis heterogeneity: the role of HLA-DRB1 on spinal cord pathology. *Brain* 2013 Apr; 136(Pt 4):1025-34.

107. Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, Esiri MM. Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain* 2005 Jan; 128(Pt 1):29-34.

108. Lycklama à Nijeholt GJ, Bergers E, Kamphorst W, Bot J, Nicolay K, Castejilns JA, et al. Post-mortem high-resolution MRI of the spinal cord in multiple sclerosis: a correlative study with conventional MRI, histopathology and clinical phenotype. *Brain* 2001 Jan; 124(Pt 1):154-66.

109. Bergers E, Bot JC, van der Valk P, Castejilns JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Kamphorst W, et al. Diffuse signal abnormalities in the spinal cord in multiple sclerosis: direct postmortem in situ magnetic resonance imaging correlated with in vitro high-resolution magnetic resonance imaging and histopathology. *Ann Neurol* 2002 May; 51(5):652-6.

110. Lin X, Tench CR, Evangelou N, Jaspan T, Constantinescu CS. Measurement of spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004 Jul; 14(3 Suppl):20S-26S.

111. Mottershead JP, Schmierer K, Clemence M, Thornton JS, Scaravilli F, Barker GJ, et al. High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis: a postmortem study of the spinal cord. *J Neurol* 2003 Nov; 250(11):1293-301.

112. Bot JC, Biezer EL, Kamphorst W, Lycklama à Nijeholt GJ, Ader HJ, Castejilns JA, et al. The spinal cord in multiple sclerosis: relationship of high-spatial-resolution quantitative MR imaging findings to histopathologic results. *Radiology* 2004 Nov; 233(2):531-40.

113. Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F. Differences between subgroups of MS: MRI findings and correlation with histopathology. *J Neurol Sci* 2003 Feb 15; 206(2):173-4.

114. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015 Apr; 14(4):443-54.

115. Androdias G, Reynolds R, Chanal M, Ritleng C, Confavreux C, Nataf S. Meningeal T cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. *Ann Neurol* 2010 Oct; 68(4): 465-76.

116. Bergers E, Bot JC, De Groot CJ, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, Castejilns JA, et al. Axonal damage in the spinal cord of MS patients occurs largely independent of T2 MRI lesions. *Neurology* 2002 Dec 10; 59(11): 1766-71.

117. Bjartmar C, Kidd G, Mörk S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2000 Dec; 48(6):893-901.

118. Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss. *Arch Neurol* 2005 Dec; 62(12):1859-62.

119. Sombekke MH, Lukas C, Crusius JB, Tejedor D, Killestein J, Arteta D, et al. HLA-DRB1*1501 and spinal cord magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Arch Neurology* 2009 Dec; 66(12):1531-6.

120. Qiu W, Raven S, James I, Luo Y, Wu J, Castley A, et al. Spinal cord involvement in multiple sclerosis: a correlative MSI and High-resolution HLA-DRB1 genotyping study. *J Neurol Sci* 2011 Jan 15; 300(1-2):114-9.

121. Thorpe JW, Kidd D, Kendall BE, Tofts PS, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healthy adults. *Neurology* 1993 Dec; 43(12): 2625-31.

122. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993 Dec; 43(12): 2632-7.

123. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. *Spinal cord MRI in multiple sclerosis: diagnostic, prognostic and clinical value. Nat Rev Neurol* 2015 Jun; 11(6):327-38.

124. Stroman PW, Wheeler-Kingshott C, Bacon M, Schwab JM, Bosma R, Brooks J, et al. *The current state-of-the-art of spinal cord imaging: methods. Neuroimage* 2014 Jan 1; 84:1070-81.

125. Ozturk A, Aygun N, Smith SA, Caffo B, Calabresi PA, Reich DS. *Axial 3D gradient-echo imaging for improved multiple sclerosis lesion detection in the cervical spinal cord at 3T. Neuroradiology* 2013 Mar; 55(4):431-9.

126. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Kenndall BE, Thompson AJ, MacManus DG, et al. *Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology* 1996 Feb; 46(2):373-8.

127. Barkhof F. *Spinal cord MRI should always be performed in clinically isolated syndrome patients: Yes. Mult Scler* 2014 Nov; 20(13):1688-9.

128. Rovira A, Tintoré M. *Spinal cord MRI should always be performed in clinically isolated syndrome patients: No. Mult Scler* 2014 Nov; 20(13):1686-7.

129. Cordonnier C, de Seze J, Breteau G, Ferriby D, Michelin E, Stojkovic T, et al. *Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. J Neurol* 2003 Dec; 250(12):1447-52.

130. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach IV, Bucci M, et al. *Spinal cord grey matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. Ann Neurol* 2014 Oct; 76(4):568-80.

131. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Apr; 86(4): 410-8.

132. Bellenberg B, Schneider R, Weiler F, Suchan B, Haghikia A, Hoffjan S, et al. Cervical cord area is associated with infratentorial grey and white matter volume predominantly in relapsing-remitting multiple sclerosis: A study using semi-automated cord volumetry and voxel-based morphometry. *Mult Scler Relat Disord* 2015 May; 4(3):264-72.

133. Cohen AB, Neema M, Arora A, Dell'oglio E, Benedict RH, Tauhid S, et al. The relationships among MRI-defined spinal cord involvement, brain involvement, and disability in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2012 Apr; 22(2):122-8.

134. Vaithianathar L, Tench CR, Morgan PS, Constantinescu CS. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in multiple sclerosis: a quantitative T1 relaxatin time mapping approach. *J Neurol* 2003 Mar; 250(3):307-15.

135. Rovaris M, Bozzali M, Santuccio G, Iannucci G, Sormani MP, Colombo B, et al. Relative contributions of brain and spinal cervical cord pathology to multiple sclerosis disability: a study with magnetisation transfer ratio histogram analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Dec; 69(6):723-7.

136. Agosta F, Benedetti B, Rocca MA, Valsasina P, Rovaris M, Comi G, et al. Quantification of cervical cord pathology in primary progressive MS using diffusion tensor MRI. *Neurology* 2005 Feb 22; 64(4):631-5.

137. Agosta F, Absinta M, Sormani MP, Ghezzi A, Bertolotto A, Montanari E, et al. *In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study.* *Brain* 2007 Aug; 130(Pt 8):2211-9.

138. Liu W, Nair G, Vuolo L, Bakshi A, Massoud R, Reich DS, et al. *In vivo imaging of spinal cord atrophy in neuroinflammatory diseases.* *Ann Neurol* 2014 Sep; 76(3):370-8.

139. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, et al. *Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression.* *Brain* 1996 Jun; 119(Pt3):701-8.

140. Furby J, Hayton T, Altmann D, Brenner R, Chataway J, Smith KJ, et al. *A longitudinal study of MRI-detected atrophy in secondary progressive multiple sclerosis.* *J Neurol* 2010 Sep; 257(9):1508-16.

141. Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R, et al. *Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Jan; 77(1):51-5.

142. Brex PA, Leary SM, O'Riordan JI, Miszkiel KA, Plant GT, Thompson AJ, et al. *Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Apr; 70(4):544-7.

143. Song F, Huan Y, Yin H, Ge Y, Wei G, Chang Y, et al. *Normalized upper cervical spinal cord atrophy in multiple sclerosis.* *J Neuroimaging* 2008 Jul; 18(3):320-7.

144. Bernitsas E, Bao F, Seraji-Bozorgzad N, Chorostechi J, Santiago C, Tselis A, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult Scler Relat Disord* 2015 Jan;4(1):47-51.

145. Horsfield MA, Sala S, Neema M, Absinta M, Bakshi A, Sormani MP, et al. Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: application in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010 Apr 1; 50(2):446-55.

146. Rocca MA, Horsfield MA, Sala S, Copetti M, Valsasina P, Mesaros S, et al. A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. *Neurology* 2011 Jun 14; 76(24):2096-102.

147. Kearney H, Yiannakas MC, Abdel-Aziz K, Wheeler-Kingshott CA, Altmann DR, Ciccarelli O, et al. Improved MRI quantification of spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2014 Mar; 39(3):617-23.

148. Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, Whetstone A, Chen M, Newsome SD, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. *Neurology* 2015 Feb 17; 84(7):720-8.

149. Zivadinov R, Banas AC, Yella V, Abdelrahman N, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG. Comparison of the three different methods for measurement of cervical cord atrophy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 Feb; 29(2):319-25.

150. Liptak Z, Berger AM, Sampat MP, Charil A, Felsovalyi O, Healy BC, et al. *Medulla oblongata volume: a biomarker of spinal cord damage and disability in multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2008 Sep; 29(8):1465-70.*

151. Liu Z, Yaldizli Ö, Pardini M, Sethi V, Kearney H, Muhlert N, et al. *Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2015 Jan; 4(1):52-7.*

152. Biberacher V, Boucard CC, Schmidt P, Engl C, Buck D, Berthele A, et al. *Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. Mult Scler 2015 Jun; 21(7):875-84.*

153. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi, Palkovits M, Komoly S. *Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. Brain 2000 Feb; 123(Pt2):308-17.*

154. Daams M, Weiler F, Steenwijk MD, Hahn HK, Geurts JJ, Vrenken H, et al. *Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple sclerosis: relation to brain findings and clinical disability. Mult Scler 2014 Dec; 20(14):1860-5.*

155. Wang C, Tam RC, Mackie E, Li DK, Traboulsee AL. *Dehydration affects spinal cord cross-sectional area measurement on MRI in healthy subjects. Spinal Cord 2014 Aug; 52(8):616-20.*

156. Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, Absinta M, Messina R, Caputo D, et al. *Regional cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a voxel-based analysis. Radiology 2013 Mar; 266(3):853-61.*

157. Rocca MA, Valsasina P, Damjanovic D, Horsfield MA, Mesaros S, Stosic-Opincal T, et al. Voxel-wise mapping of cervical cord damage in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Jan; 84(1):35-41.

158. Tanenbaum NL. Clinical applications of siffusion imaging in the spine. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013 May; 21(2):299-320.

159. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005 Nov 22; 65(10):1526-32.

160. Clark CA, Werring DJ, Miller DH. Diffusion imaging of the spinal cord in vivo: estimation of the principal diffusivities and application to multiple sclerosis. *Magnetic Reson Med* 2000 Jan; 43(1):133-8.

161. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 2008 Aug; 7(8):715-27.

162. Valsasina P, Rocca MA, Agosta F, Benedetti B, Horsfield MA, Gallo A, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients. *Neuroimage* 2005 Jul 1; 26(3):822-8.

163. Budde MD, Kim JH, Liang HF, Russell JH, Cross AH, Song SK. Axonal injury detected by in vivo diffusion tensor imaging correlates with neurological disability in a mouse model of multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2008 Jul; 21(6):589-97.

164. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci* 2009 Mar; 29(9):2805-13.

165. Klawiter EC, Schmidt RE, Trinkaus K, Liang HF, Budde MD, Naismith RT, et al. Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. *Neuroimage* 2011 Apr 15; 55(4):1454-60.

166. Benedetti B, Rocca MA, Rovaris M, Caputo D, Zaffaroni M, Capra R, et al. A diffusion tensor MRI study of cervical cord damage in benign and secondary progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Jan; 81(1):26-30.

167. Cruz LC Jr, Domingues RC, Gasparetto EL. Diffusion tensor imaging of the cervical spinal cord of patients with relapsing-remising multiple sclerosis: a study of 41 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 Jun; 67(2B):391-5.

168. Oh J, Zackowski K, Chen M, Newsome S, Saidha S, Smith SA, et al. Multiparametric MRI correlates of sensorimotor function in the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013 Apr; 19(4):427-35.

169. Hesseltine SM, Law M, Babb J, Rad M, Lopez S, Ge Y, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 Jun-Jul; 27(6):1189-93.

170. Ciccarelli O, Wheeler-Kingshott CA, McLean MA, Cercignani M, Wimpsey K, Miller DH, et al. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain* 2007 Aug; 130(Pt 8):2220-31.

171. Ohgiya Y, Oka M, Hiwatashi A, Liu X, Kakimoto N, Westesson PL, et al. Diffusion tensor MR imaging of the cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2007 oct; 17(10):2499-504.

172. Von Meyenburg J, Wilm BJ, Weck A, Petersen J, Gallus E, Mathys J, et al. Spinal cord diffusion-tensor imaging and motor-evoked potentials in multiple sclerosis patients: microstructural and functional asymmetry. *Radiology* 2013 Jun;267(3):869-79.

173. Naismith RT, Xu J, Klawiter EC, Lancia S, Tutlam NT, Wagner JM, et al. Spinal cord tract diffusion tensor imaging reveals disability substrate in demyelinating disease. *Neurology* 2013 Jun 11; 80(24):2201-9.

174. Kearney H, Schneider T, Yiannakas MC, Altmann DR, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, et al. Spinal cord grey matter abnormalities are associated with secondary progression and physical disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Jun; 86(6):608-14.

175. Freundy P, Wheeler-Kingshott C, Jackson J, Miller D, Thompson A, Ciccarelli O. Recovery after spinal cord relapse in multiple sclerosis is predicted by radial diffusivity. *Mult Scler* 2010 Oct; 16(19):1193-202.

176. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006 Dec; 63(12):1686-91.

177. Wheeler-Kingshott CA, Stroman PW, Schwab JM, Bacon M, Bosma R, Brooks J, et al. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: applications. *Neuroimage* 2014 Jan 1; 84:1082-93.

178. Kearney H, Rocca MA, Valsasina P, Balk L, Sastre-Garriga J, Reinhardt J, et al. *Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. Mult Scler* 2014 Jan; 20(1):72-80.

179. Lin X, Tench CR, Turner B, Blumhardt LD, Constantinescu CS. *Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Aug; 74(8):1090-4.

180. Benedetti B, Valsasina P, Judica E, Martinelli V, Ghezzi A, Capra R, et al. *Grading cervical cord damage in neuromyelitis optica and MS by diffusion tensor MRI. Neurology* 2006 Jul 11;67(1):161-3.

181. Oh J, Saidha S, Chen M, Smith, SA, Prince J, Jones C, et al. *Spinal cord quantitative MRI discriminates between disability levels in multiple sclerosis. Neurology* 2013 Feb 5; 80(6):540-7.

182. Rivero RL, Oliveira EM, Bichuetti DB, Gabbai AA, Nogueira RG, Abdala N. *Diffusion tensor imaging of the cervical spinal cord of patients with neuromyelitis optica. Magn Reson Imaging* 2014 Jun; 32(5):457-63.

183. Villar ML, González-Porqué P, Masjuán J, Álvarez-Cermeño JC, Bootello A, Keir G. *A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. J Immunol Methods* 2001 Dec 1; 258(1-2):151-5.

184. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS). J Neurol* 2014 Jan; 261(1):1-16.

185. Izquierdo G, Ruiz-Peña JL. *Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales. Rev Neurol* 2003 Jan 16-31; 36(2):145-52.
186. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. *The Multiple Sclerosis Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler* 1999 Aug; 5(4):244-50.
187. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. *Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler* 2002 Dec; 8(6):523-6.
188. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E, et al. *MAGNIMS Study Group. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. J Neurol* 2013 Oct; 260(10):2458-71.
189. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chapell M, Makni S, Behrens T, et al. *Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. Neuroimage* 2009 Mar; 45(1 Suppl):S173-186.
190. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage* 2004; 23 Suppl 1:S208-219.
191. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. *Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. Neuroimage* 2002 Sep; 17(1):479-89.

192. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003 Apr; 126(Pt4):770-82.

193. Rocca MA, Absinta M, Valsasina P, Copetti M, Caputo D, Comi G, et al. Abnormal cervical cord function contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 Nov; 18(11):1552-9.

194. Van-Hecke W, Nagels G, Emonds G, Leemans A, Sijbers J, van Goethem J, et al. A diffusion tensor imaging group study of the spinal cord in multiple sclerosis patients with and without T2 spinal cord lesions. *J Magn Reson Imaging* 2009 Jul; 30(1):25-34.

195. Ukmar M, Montalbano A, Makuc E, Specogna I, Bratina A, Longo R, et al. Fiber density index in the evaluation of the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Radiol Med* 2012 Oct; 117(7):1215-24.

196. Raz E, Bester M, Sigmund EE, Tabesh A, Babb JS, Jaggi H, et al. A better characterization of spinal cord damage in multiple sclerosis: a diffusional kurtosis imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 Sep; 34(9):1846-52.

197. Healy BC, Arora A, Hayden DL, Ceccarelli A, Tauhid SS, Neema M, et al. Approaches to normalization of spinal cord volume: application to multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2012 Jul; 22(3):e12-9.

198. Kearney H, Yiannakas MC, Samson RS, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, Miller DH. Investigation of magnetization transfer ratio-derived pial and subpial abnormalities in the multiple sclerosis spinal cord. *Brain* 2014 Sep; 137(Pt 9):2456-68.

