



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina 3139

**TESIS DOCTORAL**

“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO  
DE ORIGEN DESMIELINIZANTE”

**Autor:**

Laura Lacruz Ballester

**Directores:**

Dr. Bonaventura Casanova Estruch

Dr. Francisco Carlos Pérez Miralles

Valencia, diciembre 2022



A mis sobrinos, José y María

“Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.  
Detrás de cada logro, hay otro desafío”

Santa Teresa de Calcuta



## Agradecimientos

A todos los neurólogos del grupo GITEM de la Sociedad Valenciana de Neurología que han colaborado en este estudio con la recogida de datos, y que siempre están dispuestos a ayudar y a participar en cualquier proyecto. Gracias por compartir conmigo vuestra experiencia y conocimiento, y muchos buenos momentos.

Al Dr. Bonaventura Casanova, per acceptar a dirigir aquesta tesi, proposant un estudi tan interessant, que pot ajudar a millorar l'atenció d'els malalts d'esclerosi múltiple. Gràcies per transmetre la seua il·lusió, dedicació i paciència.

Al Dr. Francisco Coret, que inició la codirección de esta tesis, pero por desgracia no pudo continuar. Un gran profesional y una gran persona que nos dejó demasiado pronto.

A mi amiga la Dra Montiel Jiménez, por animarme a presentar esta tesis, y ser un ejemplo de entrega a su trabajo y familia, sin perder nunca la sonrisa.

Y, sobre todo, a mi familia. A mis padres, Pilar y Gerardo, que con su esfuerzo y sacrificio han hecho posible que me dedique a lo que he soñado desde niña. Gracias por su bondad y apoyo incondicional. Y a mi hermana, Maria, que siempre quiere lo mejor para mí. Gracias por hacerme tan feliz.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Abreviaturas.....	1
1. Introducción.....	3
1.1. Presentación clínica e historia natural de la esclerosis Múltiple (EM).....	4
1.2. Bases fisiopatológicas de las distintas formas evolutivas.....	8
1.3. Factores pronósticos de conversión a esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).....	12
1.3.1.Factores demográficos	
1.3.2.Factores clínicos	
1.3.3.Hallazgos radiológicos	
1.3.4.Bandas oligoclonales (BOC) IgG e IgM en líquido cefalorraquídeo (LCR)	
1.4. Tratamiento modificador de la evolución de la EM.....	17
1.4.1.Fundamentos para el inicio precoz del tratamiento	
1.4.2.Efecto del tratamiento a largo plazo	
1.4.3.Estrategias terapéuticas	
1.5. Importancia del estudio.....	20
2. Hipótesis.....	22
3. Objetivos.....	23
3.1. Objetivo principal	
3.2. Objetivos específicos	
4. Metodología.....	24

	Página
4.1. Tipo de investigación.....	24
4.2. Fuente de recogida de datos.....	24
4.3. Criterios de selección de pacientes.....	25
4.4. Variables a estudio.....	27
4.4.1.Datos recogidos	
4.4.2.Variables independientes	
4.4.3.Variables dependientes	
4.5. Análisis estadístico.....	33
4.6. Consideraciones éticas.....	37
5. Resultados.....	38
5.1. Características de los pacientes con síndrome clínico aislado	38
5.1.1.Características demográficas, clínicas, radiológicas y de LCR	
5.1.2.Cambios de forma evolutiva durante el seguimiento	
5.1.3.Comparativa entre los pacientes con EMRR y los que convierten a EMSP	
5.2. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para la conversión a EMSP según las posibles variables predictoras.....	45
5.3. Análisis univariante de riesgo de conversión a EMSP.....	51
5.4. Análisis multivariante de riesgo de conversión a EMSP.....	52
5.5. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para EMSP según el tipo de tratamiento.....	53
5.6. Riesgo absoluto y relativo, y hazard ratio (HR), de las variables predictivas de forma separada y conjunta .....	54
5.7. Análisis estratificado del riesgo de conversión a EMSP.....	57

5.7.1. Factores de riesgo de EMSP en función del estado de las BOC-IgM en LCR	
5.7.2. Factores de riesgo de EMSP en función de la presencia de lesiones medulares en resonancia magnética (RM)	
6. Discusión.....	69
6.1. Características de los pacientes de SCA.....	70
6.2. Conversión a EMSP.....	72
6.3. Factores pronósticos de EMSP.....	74
6.3.1. Factores demográficos	
6.3.2. Factores clínicos	
6.3.3. Hallazgos radiológicos	
6.3.4. Criterios diagnósticos de EM en SCA	
6.3.5. BOC-IgG en LCR	
6.3.6. BOC-IgM en LCR	
6.3.7. Tratamiento modificador de la enfermedad	
6.4. Aportaciones y limitaciones del estudio.....	82
7. Conclusiones.....	86
8. Bibliografía.....	87
9. Anexos.....	107
Anexo I: Criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de EM.....	107
Anexo II: Escala expandida de discapacidad de Kurtzke (EDSS).....	109
Anexo III: Comunicaciones en congresos y publicaciones.....	113
Anexo IV: Aprobación Comité de Ética.....	115

## Índice de Figuras

	Página
Figura 1: Procesos patológicos y clínicos durante la evolución de la EM.....	6
Figura 2: Papel de las células B en la EM.....	10
Figura 3: Lesiones desmielinizantes en resonancia magnética típicas de EM.....	15
Figura 4: Patrones de bandas oligoclonales IgG en suero y en LCR.....	16
Figura 5: Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	26
Figura 6: Conversión anual a EMSP.....	39
Figura 7: Conversión a EMSP según el número de lesiones cerebrales en RM.....	47
Figura 8: Conversión a EMSP según la captación de gadolinio en RM..	48
Figura 9: Conversión a EMSP según la presencia de lesiones medulares en RM.....	48
Figura 10: Conversión a EMSP según el cumplimiento de criterios Diagnósticos McDonald 2017.....	49
Figura 11: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgG en LCR	49
Figura 12: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgM en LCR	50

Figura 13: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgMLE en LCR .....	50
Figura 14: Riesgo de conversión a EMSP (análisis univariante).....	51
Figura 15: Riesgo de conversión a EMSP (análisis multivariante).....	53
Figura 16: Análisis multivariante de la conversión a EMSP de las variables predictivas con efecto sumatorio.....	57
Figura 17: Influencia de la edad de inicio (SCA) en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOC-IgM en LCR.....	61
Figura 18: Influencia del número de lesiones cerebrales en T2 en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOC-IgM en el LCR.....	62
Figura 19: Influencia del cumplimiento de los criterios McDonald 2017 en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOC-IgM en el LCR.....	63
Figura 20: Influencia del inicio del tratamiento precoz en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOC-IgM en el LCR.....	64
Figura 21: Influencia de la presencia de BOC-IgG en LCR en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares.....	65

Figura 22: Influencia de la presencia de BOC-IgM en LCR en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares.....	66
Figura 23: Influencia de la presencia de BOC-IgMLE en LCR en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares.....	67
Figura 24: Influencia del cumplimiento de los criterios de McDonald 2017 en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares.....	68

## Índice de Tablas

	Página
Tabla 1: Hallazgos radiológicos según el tipo de RM (1.5T vs 3.0T).....	28
Tabla 2: Análisis chi cuadrado para del grado de dependencia de las variables a estudio.....	35
Tabla 3: Coeficiente beta de log-verosimilitud de los distintos modelos posibles de variables.....	36
Tabla 4: Diferencias en la puntuación EDSS durante el seguimiento entre pacientes con EMRR y EMSP.....	42
Tabla 5: Características de la serie y comparación entre pacientes EMRR y EMSP.....	43
Tabla 6: Comparación entre pacientes con BOC-IgM y con BOC-IgMLE en LCR.....	44
Tabla 7: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la conversión a EMSP.....	46
Tabla 8: Análisis multivariante de regresión de Cox para conversión a EMSP.....	52

Tabla 9: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier de conversión a EMSP por estratos según tipo de tratamiento de inicio.....	54
Tabla 10: Análisis multivariante de regresión de Cox con las principales variables predictoras y el tipo de FME de inicio.....	54
Tabla 11: Riesgo absoluto y relativo de las variables predictivas, de forma separada y conjunta.....	55
Tabla 12: Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer de la conversión a EMSP según las variables predictivas de forma separada y conjunta.....	56
Tabla 13: Análisis de regresión de Cox de la conversión a EMSP para las variables predictivas, de forma separada y conjunta.....	56
Tabla 14: Análisis de supervivencia por estratos en la conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgM en LCR.....	59
Tabla 15: Análisis de supervivencia por estratos en la conversión a EMSP según la presencia de lesiones medulares.....	60
Tabla 16: Estudios sobre conversión a EMSP en la era de tratamiento.	73

## **Abreviaturas**

(por orden alfabético)

AG: acetato de glatirámero

AQP4: antiaquaporin 4

BHE: barrera hematoencefálica

BOC: bandas oligoclonales

BOC-IgG: bandas oligoclonales de inmunoglobulina G

BOC-IgM: bandas oligoclonales de inmunoglobulina M

BOC-IgMLE: bandas oligoclonales IgM lípido-específicas

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

DE: desviación estándar

DIS: diseminación en espacio

DIT: diseminación en tiempo

EDSS: escala expandida de discapacidad

EM: esclerosis múltiple

EMAD: encefalomiелitis aguda diseminada

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva

EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva

FME: fármacos modificadores de la enfermedad

Gd+: lesiones en RM con captación de contraste (gadolinio)

GWAS: estudio de asociación de genoma completo

HLA: antígeno humano leucocitario

HR: Hazard Ratio

IEF: isoelectroenfoque

IFN $\beta$ 1b sc: interferón-beta 1b subcutáneo

IFN $\beta$ 1a im: interferón-beta 1a intramuscular

IgM: inmunoglobulina M

IgG: inmunoglobulina G

LCR: líquido cefalorraquídeo

NMO: neuromielitis óptica

PIRA: progresión independiente de actividad en brotes

RIQ: rango intercuartil

RM o RNM: resonancia nuclear magnética o resonancia magnética

RM-FLAIR: secuencia FLAIR (fluir-attenuated inversión recovery)

RM-STIR: secuencia STIR (short tau inversion recovery)

RM-T1: secuencia T1 (tiempo de relajación longitudinal) en RM

RM-T2: secuencia T2 (tiempo de relajación transversal) en RM

RM 1.5T: resonancia de 1.5 Teslas

RM 3.0T: resonancia de 3.0 Teslas

SCA: síndrome clínico aislado

SNC: sistema nervioso central

SF: sistema funcional

## 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC), que afecta en la mayoría de los casos a adultos jóvenes, y que puede provocar a medio-largo plazo una gran discapacidad. De hecho, es la segunda causa de discapacidad, después de los accidentes de tráfico, en jóvenes. La prevalencia actual en España de la EM oscila entre 80-180 casos por 100.000 habitantes [1]. Su etiología es desconocida, se considera un trastorno autoinmune, de origen multifactorial, con participación de factores de susceptibilidad genéticos y ambientales [2, 3].

La evolución clínica después de la aparición de un síndrome clínico aislado (SCA) de origen desmielinizante, o primer brote sugestivo de EM, es muy heterogénea. En las fases iniciales, lo habitual es la aparición de brotes o episodios recurrentes de síntomas neurológicos de inicio subagudo con recuperación parcial o total posterior (esclerosis múltiple recurrente-remitente o EMRR). Pero también existe un deterioro neurológico progresivo, tras una primera fase en brotes (esclerosis múltiple secundaria progresiva o EMSP), o desde el inicio (esclerosis múltiple primaria progresiva o EMPP), que suele ser irreversible y condiciona en mayor medida el grado de discapacidad a medio o largo plazo en los pacientes.

Se sabe que, una vez alcanzado un cierto grado de discapacidad, como es la puntuación 4 en la escala EDSS (ver anexo II), la enfermedad va a seguir un curso de empeoramiento progresivo independientemente de los brotes [4]. Los mecanismos patológicos que subyacen a esta fase progresiva son distintos a los que provocan la inflamación desmielinizante focal en los brotes, y la respuesta a los fármacos inmunosupresores es mucho menor. Se desconoce la causa principal de este deterioro progresivo. Se ha considerado como una hipótesis que pueda existir un proceso de neurodegeneración, iniciado a partir de que se sobrepasa un umbral de daño neuronal, que supera la capacidad regenerativa. En este caso, una mayor lesión acumulada en la fase EMRR, favorecería un inicio de la fase progresiva más precoz. Sin embargo, en los últimos años, se ha resaltado la existencia de una inflamación compartimentalizada en el SNC, mediada por inmunidad innata, y de

una infiltración meníngea de células B [5], que pueden influir en el estrés oxidativo y daño cortical difuso progresivo, y que ocurre antes de detectarse clínicamente el incremento progresivo de la discapacidad, en la fase de EMRR. Se reconoce, por tanto, un proceso de progresión independiente de brotes, para el que se utiliza cada vez más el término PIRA (“progression independent of relapses activity”) [134], y que puede ocurrir desde el inicio de la enfermedad.

En la actualidad, existe un amplio arsenal terapéutico modificador de la evolución de la EM [6]. Se trata de fármacos con mecanismo inmunomodulador o inmunosupresor selectivo, cuyo inicio precoz, después de un primer brote, ha demostrado su eficacia en la reducción de la aparición de nuevos brotes y de la discapacidad secundaria a los mismos. Aunque el inicio precoz del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FME) puede interferir en su evolución natural, el efecto sobre la progresión de la discapacidad no debida a brotes es muy escaso, y parece sólo evidente cuando se utilizan fármacos de alta eficacia desde etapas tempranas [85].

Factores como una mayor edad al inicio, el sexo masculino, un menor tiempo a un segundo brote, y el mayor número de lesiones desmielinizantes en resonancia magnética (RM), así como su localización a nivel medular, se han visto asociados a un inicio de EMSP más temprano [7]. Según estudios más recientes, la síntesis intratecal de IgM, detectada por ejemplo mediante la presencia de bandas oligoclonales IgM (BOC-IgM) en líquido cefalorraquídeo (LCR) [8], es un factor de mal pronóstico, también en cuanto a la conversión a EMSP [65].

Conocer qué factores, presentes en el momento del SCA, o primer brote de EM, se asocian a una evolución más precoz a EMSP, nos puede ayudar a entender los mecanismos fisiopatológicos que influyen en la progresión y a poder establecer nuevas estrategias terapéuticas individualizadas más eficaces.

### **1.1 Presentación clínica e historia natural de la esclerosis múltiple (EM)**

La presentación clínica y la forma de evolución de la EM son extremadamente variables. La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero es rara antes de

los 10 y después de los 60 años, y afecta con mayor frecuencia a las mujeres (60%) que a los varones (40%) [1].

Los síndromes neurológicos que experimentan los pacientes en forma de brotes traducen la aparición de las lesiones inflamatorias (en forma de placas desmielinizantes) en la sustancia blanca de cualquier zona del SNC. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: la neuritis óptica, la mielitis y las secundarias a la afectación del tronco del encéfalo, aunque también pueden presentarse síntomas secundarios a una lesión aislada en los hemisferios cerebrales o en el cerebelo (<5%), e incluso síndromes multifocales, por afectación simultánea de dos o más regiones del SNC (25%) [9].

El SCA se reconoce como la primera presentación clínica sugestiva de la enfermedad, en ausencia de otro diagnóstico alternativo. La probabilidad de sufrir un nuevo brote y desarrollar EM tras sufrir un SCA varía, según los estudios (con distinto tiempo de seguimiento), entre un 30 y un 70% [9]. La revisión de los criterios diagnósticos de McDonald del 2017 permite que un SCA pueda considerarse EMRR sin necesidad de esperar a que ocurra un segundo brote, si se cumplen los criterios radiológicos de diseminación en tiempo y espacio en ese momento (ver anexo I).

En cuanto a discapacidad, aproximadamente un 30% de los pacientes se recuperan de forma incompleta del primer brote. La afectación esfinteriana o de extremidades inferiores, y la mayor edad, confieren una mayor probabilidad de recuperarse con secuelas. La evolución posterior en el tiempo es muy variable, con un componente de actividad inflamatoria en forma de brotes y otro de empeoramiento clínico progresivo, afectando en distinto grado a cada paciente, y pudiendo cambiar a lo largo del tiempo (Figura 1).

Esta complejidad evolutiva se refleja en la definición de los subtipos clínicos de la EM, que se publicó por primera vez en 1996, y que se revisó en el año 2013 [10] intentando que los términos describieran mejor el mecanismo patogénico que podía acontecer en cada momento, apoyándose no sólo en la clínica si no también en la neuroimagen. De esta forma, se consideran los siguientes tipos de EM: a) SCA, sin cumplir criterios de EM; b) EMRR con o sin actividad (clínica o radiológica) en forma de brotes o nuevas lesiones; y c) Formas progresivas, EMSP y EMPP, con o sin actividad (clínica o radiológica), y con o sin progresión de la discapacidad.

La EMRR es la forma de presentación más frecuente al inicio (90% de los casos) y se caracteriza por la aparición de brotes que van a repetirse a lo largo del tiempo, con más o menos discapacidad funcional residual. Con el tiempo de evolución de la enfermedad, la tasa de brotes disminuye y aumenta el riesgo de iniciar una fase progresiva sin relación con los brotes (EMSP).

**Figura 1: Procesos patológicos y clínicos durante la evolución de la EM**

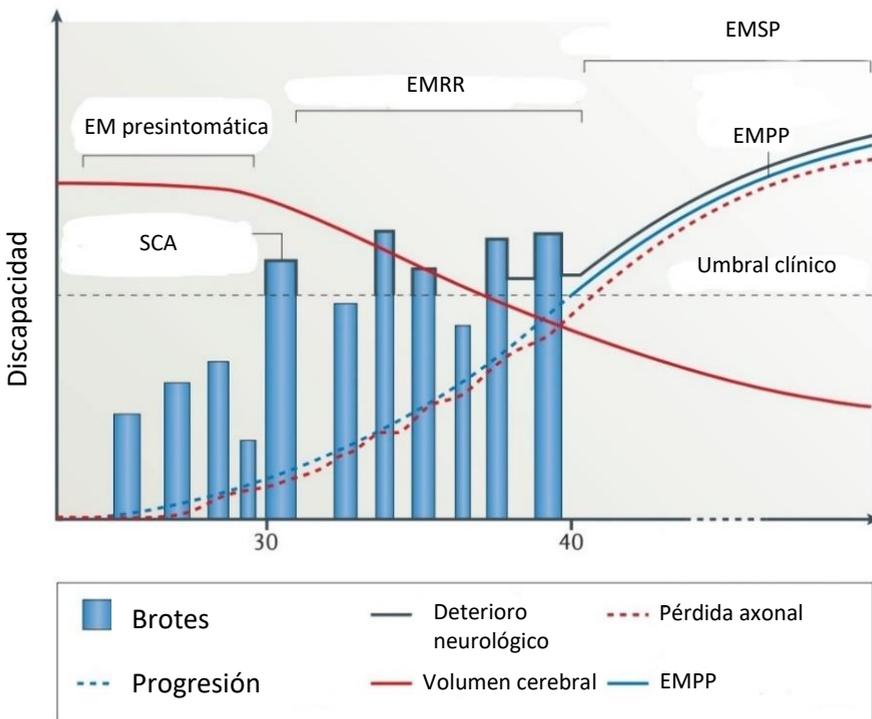


Ilustración adaptada de *Dendrou et al. Nat Rev Immunol 2015*

Alcanzar la fase EMSP es el factor más determinante en cuanto al desarrollo de una discapacidad irreversible y progresiva en el tiempo [24]. Sin embargo, detectar el paso de una forma en brotes a una forma progresiva es complicado. Esta transición es gradual y el proceso fisiopatológico subyacente es desconocido. Todavía no

existe un marcador clínico, biológico o de neuroimagen para determinar el momento en que una EMRR se convierte en una EMSP, y se realiza retrospectivamente en la mayoría de los casos, cuando se objetiva un incremento mantenido en la discapacidad, en ausencia de recaídas o brotes [88]. Sin embargo, se sabe que la progresión puede estar presente de forma silente desde el inicio de la enfermedad (PIRA), siendo clínicamente más evidente años después, cuando ya se puede establecer el diagnóstico de EMSP con los criterios vigentes basados en la progresión de la EDSS sin relación con los brotes.

Hay evidencia de que cuando se alcanza una discapacidad irreversible determinada (al menos 4 puntos en escala EDSS) la velocidad de progresión de la discapacidad a partir de ese momento es la misma, independientemente del fenotipo y la duración previa de la enfermedad [13]. Además, el sexo, la edad, el déficit residual tras el primer brote y los brotes en los dos primeros años son factores predictivos para alcanzar una EDSS de 4 irreversible, pero no para la progresión de la discapacidad a partir de ese momento. Es lo que se denomina fenómeno amnésico [14]. Una hipótesis de este fenómeno es que la pérdida axonal se acumula durante la fase de EMRR (a consecuencia de la aparición de lesiones inflamatorias desmielinizantes) y alcanza un punto crítico a partir del cual los mecanismos neuronales de reserva funcional se agotan, iniciándose un proceso neurodegenerativo independiente. Sin embargo, el hecho de que la edad de inicio [15, 16] y que la velocidad de progresión de la discapacidad sea similar en la EMSP y en la EMPP (donde no hay actividad inflamatoria en forma de brotes y se observa un menor número de lesiones desmielinizantes focales) [4], hace pensar que en la progresión existe otro mecanismo patogénico subyacente, independiente del daño previo producido por las lesiones desmielinizantes focales.

Los estudios de historia natural más importantes realizados en las últimas dos décadas (cohortes de Lyon, London Ontario, British Columbia, Olmsted Conty, Lorraine, Göteborg) [4, 17, 18, 19, 20, 21], de pacientes sin tratamiento modificador de la enfermedad (FME), demuestran que los pacientes de mayor edad al inicio de la EM tienen un comienzo de la progresión de la discapacidad más temprano. El sexo masculino, la afectación piramidal o de más de un sistema funcional al inicio, un menor tiempo entre el primer y segundo brote, o una mayor tasa de brotes en

los primeros 5 años [11, 14, 20, 22], también se han visto factores pronósticos negativos de la evolución a largo plazo.

Estos estudios de historia natural reportan un tiempo medio de evolución hasta el inicio de la EMSP de 20 años en el 50% de los pacientes [12]. Sin embargo, en los trabajos más recientes (con el uso de tratamiento generalizado) se ha observado que el tiempo en alcanzar una discapacidad irreversible es mayor [11]. Esta aparente mejoría en el pronóstico de la EM a largo plazo observada en los últimos años puede ser debida a la introducción y el uso generalizado de tratamientos inmunomoduladores, pero también a un aumento en el reconocimiento de la enfermedad por la mejoría en la calidad de la asistencia médica y/o el avance en las técnicas diagnósticas, o a un aumento de la supervivencia de los pacientes por el mejor cuidado o manejo clínico de enfermedades crónicas. Además, el uso de diferentes criterios diagnósticos de EM (en la actualidad menos exigentes), puede conducir a la inclusión de pacientes menos graves en los estudios, con una mejor evolución a largo plazo (fenómeno de Will Rogers) [131].

Es tema de controversia si la frecuencia de brotes al inicio tiene un impacto en la progresión de la discapacidad a largo plazo. Aunque un mayor número de brotes en los dos primeros años se ha visto asociado a un alcance más temprano de discapacidad, el impacto a largo plazo de los brotes es bajo [129] y disminuye con el tiempo, sobre todo cuando se ha alcanzado una discapacidad determinada o la fase secundaria progresiva [130]. Por tanto, se desconoce en qué medida la aparición y uso generalizado de las terapias actuales, que reducen la actividad inflamatoria en forma de brotes y nuevas lesiones desmielinizantes, mejora realmente la evolución de la enfermedad, evitando o retrasando la detección de la EMSP.

## **1.2 Bases fisiopatológicas de las distintas formas evolutivas**

La patogenia de la EM no es totalmente conocida. Se considera como un trastorno inflamatorio autoinmune que afecta a la mielina del SNC, en pacientes expuestos a un desencadenante ambiental y con una predisposición genética.

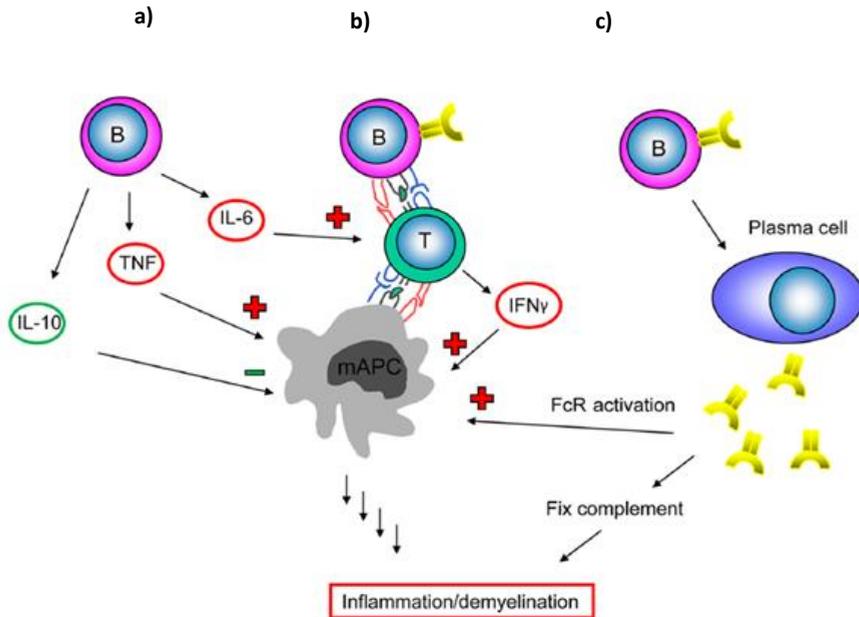
Muchos factores externos se han estudiado como posibles predisponentes a la EM. Algunos de ellos son: a) la baja exposición solar (debido a la aparente mayor prevalencia de la enfermedad en países nórdicos); b) la exposición a agentes infecciosos (p ej. el virus de Epstein-Barr, demostrándose recientemente la necesidad de contacto previo con este virus para desarrollar la EM [137]); y c) la exposición a tóxicos (p ej. el tabaco) [3]. Los estudios de ligamiento y de asociación de genoma completo (GWAS) revelan que el antígeno leucocitario humano (HLA), en la región clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es el determinante genético más robusto en la EM [2]. Sin embargo, se desconocen los factores externos o genéticos que determinan las distintas formas evolutivas de la EM.

Las recaídas clínicas reversibles de la fase EMRR son debidas a un proceso inflamatorio del SNC, con rotura de barrera hematoencefálica, infiltrados de células T y macrófagos, y depósito de inmunoglobulinas y complemento activado en las lesiones focales, con desmielinización y apoptosis de oligodendrocitos en las mismas. En la fase tardía o progresiva de la enfermedad, las lesiones inflamatorias agudas en forma de placas son menos frecuentes, mostrando únicamente una expansión gradual y lenta de sus márgenes. Predomina en esta fase un daño neuronal difuso cerebral y medular, con una pérdida axonal y desmielinización en la sustancia blanca y gris de apariencia normal, que junto a la ausencia de respuesta a las terapias inmunomoduladoras, clásicamente ha hecho pensar en la existencia de un proceso neurodegenerativo subyacente [29]. Sin embargo, también se ha observado una inflamación difusa, compartimentalizada dentro de la BHE, con activación de la microglía, que regula moléculas del CMH clase I y clase II y secreta citoquinas y quimiocinas, y que podría favorecer el proceso inflamatorio y de destrucción de mielina [26], con estrés oxidativo y daño mitocondrial asociados, que provocarían la muerte axonal y neuronal en las fases progresivas [28].

Aunque clásicamente se ha defendido que la EM se debe fundamentalmente a una alteración de la inmunidad adquirida celular (de las células T), el papel de la inmunidad innata y la humoral en la EM ha sido ampliamente reconocido en los últimos años. Se desconoce si la producción de anticuerpos es el mecanismo inicial de la enfermedad, ya que no se ha demostrado la especificidad antigénica de los mismos y no parecen estar dirigidos contra los componentes mayores de la mielina,

pero podría tener un papel en su mantenimiento o progresión [27]. Además, las células B participan en la inmunopatogénesis de la enfermedad mediante la presentación de antígenos y coestimulación de las células T, así como la secreción de citoquinas (Figura 2).

**Figura 2: Papel de las células B en la EM**



**a)** Producción de citoquinas; **b)** Presentación de antígenos y activación de células T; **c)** Precursor de células plasmáticas productoras de anticuerpos; FcR: receptor Fc; IFN $\gamma$ : interferon  $\gamma$ ; IL-6/10: interleuquinas 6/10; mAPC: célula presentadora de antígeno mieloides; TNF: factor de necrosis tumoral. Ilustración tomada del artículo de Lehmann-Horn. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013 [138].

El hecho de que la presencia de BOC-IgG en LCR sea un hallazgo tan consistente en pacientes con EM (hasta en el 95% de los casos), también apoya el papel de la inmunidad humoral en esta enfermedad. Además, en el LCR de un 40% de pacientes se encuentran BOC de anticuerpos IgM, de células B expandidas clonalmente, que se asocian a un curso más agresivo. Estudios post mortem demostraron la presencia de depósitos de IgM en los axones desmielinizados y en los oligodendrocitos

presentes en las lesiones [58], pero también en la sustancia blanca aparentemente normal de alrededor del 50 % de los pacientes con EM. La síntesis intratecal de IgM se correlaciona con la síntesis intratecal de complemento C3 y con el índice de desmielinización [55]. Las BOC-IgM también se han visto asociadas a niveles más altos de neurofilamentos en LCR [59] y a mayor reducción de la capa de fibras nerviosas de la retina [60]. Estos datos muestran que la IgM podría jugar un papel en la inducción de daño axonal y de la lisis de oligodendrocitos dificultando la remielinización.

Recientemente, se ha demostrado la presencia de hipermutaciones somáticas en anticuerpos IgM producidos intratecalmente, a diferencia de los procedentes de sangre periférica, lo que sugiere la activación de las células B en los centros germinales del SNC [25]. Se han encontrado folículos linfoides meníngeos con células B proliferantes, sugestivos de centros de formación germinal, sobre todo en pacientes de EMSP [32]. Estos folículos linfoides ectópicos están distribuidos por las meninges de todo el cerebro, más frecuentes en el surco profundo del temporal, cingulado, ínsula y córtex frontal, y se han observado lesiones desmielinizantes corticales subpiales adyacentes o a distancia de estas estructuras [30]. Esta la inflamación meníngea difusa se correlaciona con el grado de activación microglial y la desmielinización cortical, así como con una evolución clínica peor (edad menor al inicio de la progresión, necesidad de silla de ruedas y mortalidad) [5, 31], pero se desconoce en qué medida están implicados los anticuerpos en este proceso [29].

Varios fármacos que actúan de forma específica contra las células B (anticuerpos monoclonales anti-CD20), como el rituximab [33] y el ocrelizumab [47], han mostrado eficacia en la reducción de brotes y la progresión de la discapacidad no sólo en la EMRR si no también en la EMPP [48], lo que apoya la implicación de la inmunidad humoral en ambas fases de la enfermedad.

Se deduce, por tanto, que en la EM participan múltiples mecanismos inmunológicos, que pueden predominar de distinta forma en cada paciente, y cambiar a lo largo de la evolución de la enfermedad. La demostración de que los pacientes con presencia de BOC-IgM en LCR, reflejo de una mayor actividad de la inmunidad humoral, tienen una peor evolución y un mayor riesgo de conversión a EMSP, apoyaría su implicación en esta fase de la enfermedad y el uso de medidas terapéuticas más dirigidas a este mecanismo fisiopatológico.

### **1.3 Factores pronósticos de conversión a esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)**

Se define como factor pronóstico a cualquier característica que por sí sola, o en combinación con otras, es capaz de darnos información sobre cómo va a ser la evolución clínica de la enfermedad desde el momento del diagnóstico.

En la EM, se han estudiado numerosos factores pronósticos de progresión de discapacidad de distintos tipos: demográficos, clínicos, de neuroimagen, biológicos, genéticos, etc [34]. Algunos de ellos, aunque muy prometedores, están en fase de investigación y no se utilizan todavía en la práctica clínica de forma generalizada (por ejemplo, las medidas de atrofia cerebral, neurofilamentos en LCR y suero, etc).

Teniendo en cuenta que el inicio de la enfermedad se establece cuando se presenta un primer síntoma sugestivo de corresponder a un episodio inflamatorio desmielinizante (SCA), se detalla a continuación la evidencia existente en la actualidad sobre el valor pronóstico de conversión a EMSP de distintos factores o hallazgos obtenidos en el estudio realizado al paciente en ese momento:

#### **1.3.1 Factores demográficos:**

- Sexo:

Aunque la EM está asociada clásicamente al sexo femenino, con una relación 3:1 de mujeres frente a los hombres, la mayoría de los estudios muestra un peor pronóstico del sexo masculino en la progresión de la discapacidad. Los hombres suelen alcanzar la EMSP más pronto y a una edad más temprana que las mujeres [39].

- Edad:

Se ha observado que el inicio de la enfermedad a una edad más joven supone un tiempo más prolongado desde el momento del primer brote hasta comenzar la fase progresiva [35, 36, 37], pero ésta se sigue alcanzando a edades más tempranas que cuando la enfermedad comienza a edad más tardía [38].

A pesar de todo, una revisión sistemática no encontró que estos factores demográficos tengan la suficiente fuerza como para predecir la evolución de la enfermedad [40].

### **1.3.2 Factores clínicos**

#### **- Tipo de primer brote:**

La presentación en forma de neuritis óptica se ha observado como predictiva de buen pronóstico. Sin embargo, la afectación piramidal y cerebelosa o esfinteriana [35, 36], así como la afectación de más de tres sistemas funcionales, supone un mayor riesgo a progresión de la discapacidad [12]. En otros estudios no se vio influencia significativa del tipo del primer brote en la conversión a EMSP [11, 38].

#### **- Tiempo a 2º brote y número de brotes:**

Se ha encontrado una correlación positiva entre el tiempo a sufrir un 2º brote y el tiempo hasta inicio de EMSP. Así como, el hecho de sufrir más brotes en los primeros 5 años se asoció a un incremento del riesgo de EMSP (29%) antes de los 10 años [4, 11].

Sin embargo, la asociación entre el número de brotes y la discapacidad a largo plazo disminuye significativamente después de los primeros 2-5 años de la enfermedad [23], sobre todo cuando se ha alcanzado una EDSS 4 o la fase secundaria progresiva [22, 24].

Además, los FME utilizados hasta ahora, han demostrado reducir el riesgo de brotes y nuevas lesiones desmielinizantes en RM, pero se desconoce si el tratamiento ha hecho cambiar la evolución de la enfermedad retrasando el inicio de una fase progresiva a largo plazo.

### 1.3.3 Hallazgos radiológicos

La RM es la técnica más sensible en la identificación de las placas que caracterizan la EM, ya que las detecta en más del 97% de los pacientes con EM clínicamente definida [41]. Estudios longitudinales han puesto de manifiesto lesiones de nueva aparición en RM con una frecuencia 5 a 10 veces superior que los episodios de recurrencias clínicas [42].

El mayor número de lesiones en secuencias T2 de RM encontradas tras sufrir un SCA, se asocia con un mayor riesgo de sufrir un segundo brote o de conversión a EM definida [43], aunque la correlación entre la discapacidad y las lesiones cerebrales en T2 es débil [7]. Tintoré et al., observaron que un número mayor de lesiones cerebrales en T2 en la RM basal, tras un SCA, se asociaba a alcanzar una discapacidad irreversible (EDSS 3 o 6) de forma más temprana, en un tiempo de seguimiento de 14.4 (DE 2.9) años. La presencia de al menos 20 lesiones fue el número de corte más discriminativo de los pacientes con una forma más agresiva [82]. Sin embargo, en una cohorte de 15 años de seguimiento medio, la cantidad de lesiones en T2 tuvo un bajo valor predictivo en la progresión de la discapacidad en EMRR y ninguna influencia en EMSP y EMPP [49].

El volumen de sustancia gris demostró ser el único predictor radiológico de progresión a largo plazo en otro estudio [44]. Las técnicas volumétricas usadas para detectar la atrofia cerebral temprana, podría ser un mejor marcador de riesgo de conversión a EMSP que la afectación de sustancia blanca, pero todavía no está validada y no se utilizan en práctica clínica habitual.

El número de lesiones captantes de gadolinio (Gd+) da información sobre la rotura de la barrera hemato-encefálica durante el proceso inflamatorio agudo. Es un predictor significativo de actividad clínica tanto en EMRR como en EMSP, pero parece predecir muy modestamente la evolución clínica o discapacidad en los siguientes dos años [51]. Tiende a disminuir en pacientes que entran en la fase de EMSP, siendo muy bajo en estadios avanzados [50].

La localización de las lesiones cerebrales en distintas zonas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular) (Figura 3), apoya la demostración de diseminación en espacio exigida en los criterios diagnósticos de la enfermedad (Mc Donald, 2017), incluso si sólo ha existido un primer brote clínico. La presencia de lesiones infratentoriales, y sobre todo las medulares, se ha relacionado con un peor pronóstico [45, 46].

**Figura 3: Lesiones desmielinizantes en resonancia magnética típicas de EM**



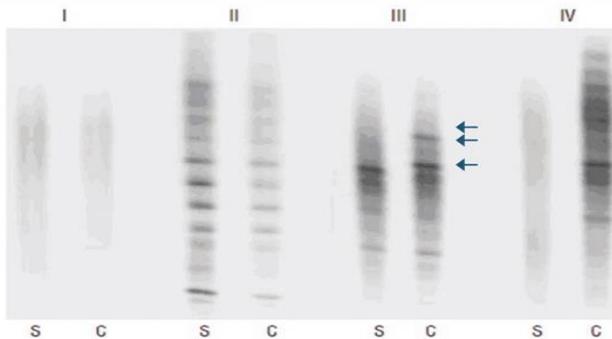
Secuencia Flair de RM (imagen izquierda y central) y secuencia T2 de RM (derecha); Localización de las lesiones: cerebral periventricular y yuxtacortical (imagen izquierda), infratentorial (imagen central) y medular (derecha)

#### **1.3.4 Bandas oligoclonales (BOC) IgG e IgM en líquido cefalorraquídeo (LCR)**

La detección de BOC-IgG en LCR se utiliza en el diagnóstico de la EM desde hace años. Se realiza mediante isoimmunoelectroenfoque (IEF), con la presencia de un número mayor de bandas en LCR que en suero (Figura 4, patrón III y IV), que ocurre en al menos el 96% de los pacientes con EM. Aunque las BOC-IgG también se pueden encontrar en LCR en otros procesos inflamatorios o infecciosos del SNC, la especificidad para EM también es alta si descartamos los procesos infecciosos (99.5%) [52]. En la actualidad las BOC-IgG se utilizan como un criterio de

diseminación en tiempo para el diagnóstico de EM (McDonald, 2017), y aunque se ha demostrado su utilidad en la predicción de la conversión a EM tras un SCA [53, 54], su valor pronóstico en la predicción de discapacidad a largo plazo o conversión a EMSP se desconoce.

**Figura 4: Patrones de bandas oligoclonales IgG en suero (S) y en LCR (C).**



I: patrón policlonal en suero y LCR; II: patrón "en espejo" (patrón de bandas idéntico en suero y LCR); III: patrón "más que" (bandas adicionales en LCR a las de suero); IV: bandas presentes en LCR y ausentes en suero

Más recientemente, se ha investigado la producción intratecal de IgM como marcador de actividad de la enfermedad en la EM. La detección de BOC-IgM en LCR es más laboriosa que la de BOC-IgG, debido a la estructura pentamérica de las IgM. El método de elección utiliza isoimmunoelectroenfoque e inmunodetección con anticuerpos anti-IgM marcados [56]. Esta técnica ha mostrado una buena reproducibilidad [57] y se está usando en la práctica clínica diaria en algunos centros. En la mayoría de los casos, las BOC-IgM en LCR son IgM lípido-específicas (IgMLE). El lípido principalmente reconocido es la fosfatidilcolina, que se encuentra especialmente en los axones y en la membrana de los oligodendrocitos.

Tanto la medida cuantitativa de la producción de IgM intratecal, basada en el cociente entre LCR y suero de albúmina e IgM (fórmula de Reiber o índice de IgG), como la detección cualitativa de BOC-IgM en LCR (sobre todo las BOC-IgMLE), se han asociado con la aparición precoz de un segundo brote tras un SCA, así como

con un aumento temprano de lesiones en T2, de atrofia cerebral y de discapacidad [61-65].

La confirmación de que las BOC-IgM tienen un valor pronóstico sobre el inicio de la fase progresiva de la EM (EMSP), objetivo de nuestro estudio, apoyaría también la importancia del papel de las células B en la progresión de la enfermedad, y podría impulsar la investigación de estrategias terapéuticas más individualizadas para prevenirla.

#### **1.4 Tratamiento modificador de la evolución de la EM**

La demostración de que la EM se trata de una enfermedad inmunomediada ha impulsado la investigación y la aprobación de numerosos fármacos de acción inmunomoduladora o inmunosupresora para reducir la actividad inflamatoria del SNC (FME).

Los FME han demostrado que son efectivos en la reducción del número de brotes, la carga lesional en RM y la progresión de discapacidad [6], pero todavía no se ha conseguido conocer su efecto sobre los mecanismos que ocasionan el daño axonal y el deterioro funcional en las formas progresivas de la enfermedad.

##### **1.4.1 Fundamentos para el inicio precoz del tratamiento**

Hallazgos fisiopatológicos como el fenómeno de diseminación epitópica en la EM, en el que las células patogénicas tienden a reconocer cada vez más epítomos antigénicos distintos, e incluso nuevos antígenos, a medida que avanza la enfermedad [66, 67], apoyan la conveniencia de un inicio temprano de tratamiento. Además, la pérdida axonal que se acumula durante la fase EMRR puede determinar cuándo un paciente entra en la fase progresiva de la enfermedad [68]. Por tanto, cuanto más precoz sea la intervención con fármacos inmunosupresores, menor inflamación y menor daño irreversible se producirá en el SNC, e hipotéticamente más se tardará en alcanzar la fase progresiva.

Los resultados de varios ensayos clínicos con fármacos inmunomoduladores de primera línea, interferón-beta (IFN $\beta$ ) y acetato de glatirámico (AG), demuestran la eficacia de su administración precoz, en pacientes con SCA. Los estudios CHAMPS [69], ETOMS [70], BENEFIT [71], PreCISE [72] demostraron un retraso en la aparición de un segundo brote frente a placebo. Y los estudios de extensión de estos ensayos a 5, 8 y 11 años ratifican este beneficio a más largo plazo. Los pacientes aleatorizados a placebo y posteriormente cruzados a tratamiento con IFN $\beta$  1b alcanzaron una EDSS mayor que aquellos que tomaron tratamiento activo desde el principio [73, 74, 75].

#### **1.4.2 Efecto del tratamiento a largo plazo**

Antes de la aprobación de los FME en los años 1990, el manejo de la EM se limitaba al tratamiento agudo y sintomático, sin impacto en su evolución a largo plazo. En la actualidad, la capacidad de diagnóstico precoz es mayor y existe una gran disponibilidad de fármacos inmunomoduladores, cuyo uso generalizado y de forma precoz puede haber modificado la historia natural de la enfermedad.

En los últimos años, se han publicado resultados de estudios de extensión abiertos de los FME, que han demostrado una influencia en el pronóstico con reducción en la discapacidad a largo plazo, en pacientes que recibieron tratamiento desde el inicio del estudio comparado con pacientes que empezaron la terapia aproximadamente 2-3 años después (randomizados a placebo inicialmente) [78].

En estudios observacionales se han encontrado distintos hallazgos sobre el posible efecto del tratamiento a largo plazo. *Trojano et al*, detectaron un retraso de 3.8 años en alcanzar EMSP en pacientes tratados con IFN [79]. Un menor riesgo en convertir a EMSP a los 10 años de evolución en pacientes tratados también se observó en otros estudios [80, 81]. Sin embargo, revisiones sistemáticas sobre los tratamientos inmunomoduladores de primera línea (IFN y CPX) concluyen que su efecto en la disminución de la progresión de la discapacidad es débil [76, 77], y sin demostrar mejoría en la velocidad de progresión de la discapacidad a partir del inicio de la fase EMSP [129].

Para conocer realmente el beneficio de los FME en la prevención de la EMSP se necesitan ensayos clínicos de larga duración, cuya realización se prevé muy difícil por problemas metodológicos, éticos (mantener un grupo control sin tratamiento) y económicos.

### **1.4.3 Estrategias terapéuticas**

La estrategia más empleada en la actualidad para el tratamiento de la EM es la de “escalada”, en la que se establecen unos niveles de tratamiento. Se utilizan primero fármacos inmunomoduladores, con eficacia moderada pero con efectos adversos leves. Si existe un fracaso terapéutico de estos fármacos llamados “de primera línea”, éstos se sustituyen por fármacos que inducen mayor inmunosupresión, de alta eficacia, pero con un perfil de seguridad menos favorable.

Los tratamientos de primera línea como los interferones (IFN $\beta$  1b, 1a y pegilado), el acetato de glatirámico (AG), la teriflunomida y el dimetilfumarato, están indicados en pacientes con EMRR e incluso en pacientes que han sufrido un SCA (IFN $\beta$  y AG). Según estudios publicados, existe un 30% de pacientes con fallo terapéutico a estos fármacos, en un promedio de 2,9 años después de iniciada la terapia. Aunque todavía no hay un consenso en la definición de “respuesta subóptima o fracaso terapéutico”, el cambio de estos a fármacos de más alta eficacia (por ejemplo, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribina u ocrelizumab), ha demostrado reducir la actividad clínica en muchos estudios [83].

Esta estrategia terapéutica de escalada supone, por tanto, cambiar a un FME de alta eficacia sólo cuando hay evidencia de actividad inflamatoria (nuevas lesiones o brotes) en los primeros meses, o años, tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, los expertos han reconocido la importancia de una actuación temprana en la EM [84]. La aparición de nuevas lesiones puede provocar un daño irreversible y un mayor riesgo de inicio de la fase progresiva. Por este motivo, se considera utilizar en algunos casos el tratamiento de “inducción”, que consistiría en el uso inicial de un medicamento inmunosupresor de alta eficacia para prevenir de la forma más eficaz el daño neuronal secundario a inflamación.

La literatura sugiere que las inmunoterapias de alta eficacia son más potentes en reducir la actividad en brotes cuando se inician de forma más temprana [85] y, en un estudio reciente, se ha confirmado que el inicio precoz de estos fármacos (en los dos años siguientes al debut de la enfermedad), se asocia con una menor discapacidad a los 6 y a los 10 años de evolución [86].

Es importante conocer los marcadores de riesgo de una peor evolución de la enfermedad que apoyen un tratamiento más agresivo desde el inicio de la enfermedad (en SCA), así como el diseño de estudios que analicen el beneficio del inicio temprano de las terapias de alta eficacia en estos pacientes.

### **1.5 Importancia del estudio**

La EM es una enfermedad crónica con una gran variabilidad intra e interindividual en su forma de presentación y evolución clínica. La frecuencia y la recuperación clínica tras los brotes, así como la aparición de un deterioro progresivo, ocurren de distinta forma en cada paciente. Su aparición es más frecuente en individuos en edad joven, con riesgo de provocarles una discapacidad que puede afectar a su plan de vida social, laboral y familiar. Por lo que, tras sufrir un SCA de probable origen desmielinizante, el paciente se enfrenta a una gran incertidumbre acerca de su futuro. Prever la evolución más o menos agresiva de la EM es muy importante para poder informar al paciente sobre el pronóstico de su enfermedad y para poder realizar un manejo terapéutico más adecuado.

Para el estudio de la evolución a largo plazo de la EM se han utilizado cohortes de historia natural de gran tamaño pero limitadas a una localización geográfica. Estos estudios tienen diferencias metodológicas, incluso en la propia definición de EMSP, y además, se realizaron hace décadas, en pacientes sin tratamiento modificador de la enfermedad, que es ampliamente utilizado en la actualidad. Los trabajos más recientes han encontrado resultados contradictorios en cuanto a los factores asociados a un peor pronóstico, por lo que se debe seguir trabajando sobre este tema.

Conocer mejor la relación de los factores presentes en el SCA con el inicio más temprano de la EMSP, nos puede ayudar a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la misma. Sabemos que tienen lugar procesos de inflamación y de neurodegeneración, pero todavía se desconoce la relación entre ambos y en qué medida determinan la discapacidad progresiva, así como el verdadero papel de la inmunidad humoral en la misma.

La introducción temprana de fármacos inmunomoduladores (FME) ha demostrado una reducción moderada de la actividad inflamatoria en forma de brotes, pero sin claro efecto en la disminución de riesgo de inicio de una fase progresiva. Los fármacos de alta eficacia se han reservado para cuando existe evidencia de fracaso terapéutico a primera línea, aunque su introducción precoz ha mostrado beneficio en la prevención de mayor daño neuronal y discapacidad en algunos estudios. Es, por tanto, muy importante identificar en el inicio de la enfermedad, qué pacientes tienen riesgo de una evolución peor, con mayor discapacidad o conversión a EMSP de forma más temprana, para iniciar precozmente un tratamiento más eficaz en prevenir un daño neurológico irreversible.

A pesar de las limitaciones por tratarse de un estudio observacional, y en espera del descubrimiento de nuevos marcadores pronósticos que informen de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la progresión de la discapacidad desde el inicio, este estudio puede permitir conocer qué factores influyen en la evolución de la discapacidad a largo plazo, a partir de hallazgos obtenidos en la práctica clínica diaria actual, en el momento de un SCA o primer brote EM.

## **2. HIPÓTESIS**

En los pacientes con SCA de origen desmielinizante existen factores pronósticos, que actúan como variables predictivas independientes de conversión a EMSP, con mecanismos fisiopatológicos responsables distintos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo principal**

Determinar el valor pronóstico independiente de los hallazgos radiológicos, en RM cerebral y medular, y de la presencia de BOC-IgM en LCR, en el momento de sufrir un SCA, en cuanto a la predicción de conversión EMSP.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Conocer el porcentaje de conversión a EMSP en el tiempo, tras sufrir un SCA.
2. Comparar las características de los pacientes con SCA que desarrollan una EMSP y los que permanecen con diagnóstico de SCA o EMRR al final del seguimiento.
3. Analizar la relación entre los distintos factores demográficos, clínicos, de neuroimagen (RM cerebral y medular) y biológicos (BOC-IgG e IgM en LCR) y el riesgo de inicio de la EMSP en el tiempo.
4. Conocer la influencia del cumplimiento de los criterios diagnósticos McDonald 2017 de EM tras sufrir un primer evento de origen desmielinizante en el pronóstico a largo plazo.
5. Determinar el valor predictivo de conversión a EMSP de las BOC-IgM e IgMLE, y la diferencia entre ambas.
6. Evaluar si el momento de inicio y el tipo de tratamiento influyen en la progresión a largo plazo y/o conversión a EMSP

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 Tipo de investigación

Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo, con datos obtenidos prospectivamente, y de ámbito multicéntrico hospitalario.

### 4.2 Fuente de recogida de datos

La población a estudio son pacientes que han sufrido un SCA de probable origen desmielinizante, atendidos en 6 hospitales de la Comunidad Valenciana, de distinto nivel asistencial.

Se realizó un muestreo no probabilístico, con selección consecutiva de pacientes registrados entre el año 2001 y 2013 en la base de datos electrónica del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Valenciana de Neurología (GITEM).

La recogida de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica de cada hospital y de la base de datos electrónica del GITEM.

Los colaboradores en la selección de pacientes y la recogida de datos son neurólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la EM, con entrenamiento en la exploración y en la puntuación de la escala EDSS, y con conocimiento de las guías clínicas diagnósticas y terapéuticas.

Se recogieron datos sobre 317 pacientes, atendidos por primera vez en Neurología por un SCA sugestivo de origen desmielinizante.

El número de pacientes según el hospital de procedencia fue:

- a) N=146 del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
- b) N=58 del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

- c) N=50 del Hospital Clínico Universitario de Valencia
- d) N=34 del Hospital Universitario de la Ribera
- e) N=16 del Hospital Francisc de Borja de Gandia
- f) N=13 del Hospital General Universitario de Elda.

### **4.3 Criterios de selección de pacientes**

Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

- a) Paciente mayor de 18 años de edad que ha sufrido un SCA sugestivo de proceso desmielinizante del SNC.
- b) Seguimiento en consulta de neurología durante al menos 10 años después de sufrir el SCA
- c) Registro disponible de brotes, fármacos administrados y puntuación en la escala EDSS trimestral.

Y los criterios de exclusión:

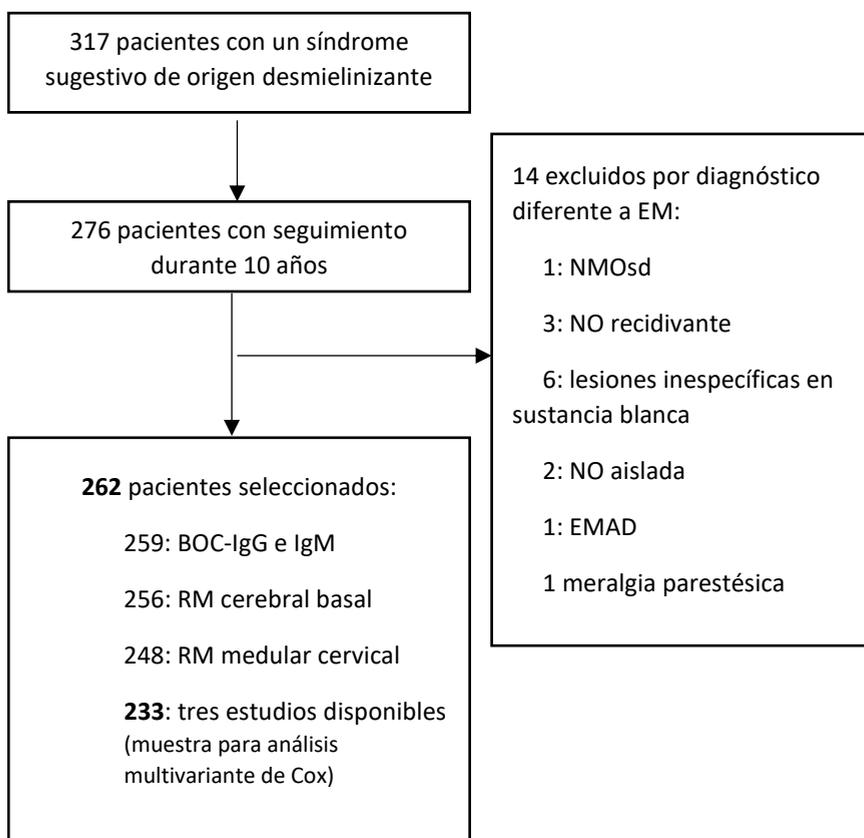
- a) Diagnóstico final de otra enfermedad distinta a la EM.
- b) Evolución compatible con una EMPP.
- c) No disponer de estudio de RM cerebral y/o medular realizada tras haber sufrido el primer brote.
- d) No disponer de estudio de BOC-IgG y/o BOC-IgM en LCR.

Según estos criterios, se seleccionaron 276 pacientes, y fueron excluidos del estudio 14 pacientes por haberse diagnosticado finalmente otra patología diferente a la EM. De los excluidos por este motivo: 1 paciente cumplía criterios de neuromielitis óptica (NMO), 2 pacientes sufrieron neuritis óptica (NO) aislada, 3 pacientes NO recidivante y 1 paciente fue diagnosticado de encefalomiелitis aguda diseminada

(EMAD). También fueron excluidos 6 pacientes con lesiones inespecíficas en sustancia blanca cerebral y 1 paciente con meralgia parestésica, todos ellos sin síntomas ni hallazgos sugestivos de EM durante el seguimiento.

En el diagrama de flujo de la Figura 5 se representa este proceso de selección de la muestra, cuyo tamaño final es de 262 casos. El análisis multivariante se realizó con los 233 casos que tenían todos los datos disponibles (RM cerebral y medular y BOCs IgG e IgM).

Figura 5: Diagrama de flujo de selección de pacientes



\*SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; BOC: bandas oligoclonales; RM: resonancia magnética; EM: esclerosis múltiple; NMOsd: enfermedades en el espectro de la neuromielitis óptica; NO: neuritis óptica; EMAD: encefalomiелitis aguda diseminada

## **4.4 Variables a estudio**

### **4.4.1 Datos recogidos**

#### **A) Características demográficas**

- Fecha de nacimiento (día/mes/año)
- Sexo (Hombre/Mujer)
- Hospital de procedencia

#### **B) Características clínicas**

- Fecha de inicio del SCA o primer brote de EM (día/mes/año)
- Tipo de presentación clínica del SCA según topografía lesional: neuritis óptica/ mielitis/ síndrome de troncoencéfalo/ multifocal/ indeterminada

#### **C) Resultados de pruebas complementarias**

##### Datos de resonancia magnética nuclear:

- Fecha de realización de RM (día/mes/año)
- Tipo de RM (1.5T/3T)
- Número de lesiones periventriculares en secuencia potenciada en T2 de RM cerebral (RMT2)
- Presencia de lesiones infratentoriales en RMT2 (Sí/No)
- Presencia (Sí/No) y número de lesiones medulares en RMT2 o STIR

- Presencia (Sí/No) y número de lesiones captantes de contraste paramagnético (gadolinio) en RM cerebral y/o medular

El protocolo de realización de RM fue el mismo en todos los centros, utilizando dos tipos de escáneres (*GE Signa HDxt 1.5 T* y *Philips Achieva 3.0 T*). La RM de 3.0 Tesla (RM 3T) se utilizó desde febrero del 2006 sólo en dos hospitales (el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y el Hospital Clínico Universitario de Valencia).

A 106 pacientes se les realizó el estudio de neuroimagen con RM 1.5T y a 156 pacientes con RM 3T, sin diferencias significativas en el número de lesiones cerebrales ni medulares en T2, ni en el número de lesiones captantes de gadolinio, encontrados con las dos técnicas (Tabla 1).

**Tabla 1: Hallazgos radiológicos según el tipo de RM (1.5 T vs 3.0 T)**

	RM	N	Media	DE	p*
<b>NLT2</b>	1.5T	100	13.43	12.49	
	3.0T	156	12.74	11.28	0.66
<b>NLT2M</b>	1.5T	93	1.20	1.612	
	3.0T	155	1.09	1.266	0.56
<b>NLGd+</b>	1.5T	98	1.45	2.721	
	3.0T	156	1.32	2.095	0.69

\*Test U-Mann-Whitney; RM: resonancia magnética; 1.5T: 1.5 Tesla; 3.0T: 3.0 Tesla; NLT2: número de lesiones cerebrales en RMT2; NLT2M: número de lesiones medulares en RMT2; NLGd+: número de lesiones con captación de gadolinio

Las secuencias obtenidas fueron las recomendadas para el estudio de enfermedades desmielinizantes del SNC. En la RM cerebral: secuencias potenciadas en T2 y T2-FLAIR, axial y sagital, con cortes de 1 mm de grosor, y axial potenciada en T1 tras administración de contraste compuesto de gadolinio a concentración de

0.2 mmol/kg, con cortes de 3 mm. En el estudio medular cervical: densidad protónica y potenciada en T2, STIR y spin-echo potenciada en T1 con contraste, con cortes de 3 mm.

El recuento de lesiones en T2 y de lesiones con captación de gadolinio se extrajo del informe realizado por un neuroradiólogo experto en enfermedades desmielinizantes. Dos neurólogos revisaron las imágenes de RM en formato digital para el recuento de lesiones. Se dio como válido el número coincidente de lesiones contabilizadas por al menos 2 de los 3 revisores.

En cuanto al tiempo en el que se realizó la RM, se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico únicamente los hallazgos radiológicos de las RM realizadas durante los tres meses siguientes al inicio del SCA (o primer brote de EM).

#### Datos del estudio de líquido cefalorraquídeo:

- Presencia de BOC-IgG en LCR (Sí/No)
- Presencia de BOC-IgM en LCR (Sí/No)

El análisis del LCR está centralizado en el laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, donde se realizó el estudio de LCR a todos los pacientes. La detección de BOC-IgG y BOC-IgM se realizó mediante isoimmunoelectroenfoque (IEF) sobre muestras de suero y LCR obtenidas en el mismo momento, previamente alicuotadas y almacenadas a -80°C hasta su transporte y estudio.

Se usó el Kit comercial *Helena BioScience IgG-IEF* para determinar las BOC-IgG, mediante isoelectroenfoque (IEF) en sistema de gel de agarosa seguido de inmunodetección, usando el analizador SAS-1plus (*Helena BioScience, United Kingdom*).

La técnica utilizada para detectar BOC-IgM es la descrita por *Villar ML et al. (2001)* [56]. Las muestras de suero son diluidas en 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, Chicago, USA*) 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 (*Sigma-Aldrich*) y estreptavidina- fosfatasa alcalina (*Jackson ImmunoResearch*).

En el caso de que las BOC-IgM se encontraran presentes en LCR, se estudió la especificidad de las mismas frente a los lípidos de membrana según el método descrito por *Villar ML et al. (2005) [8]*. Membranas de nitrocelulosa son incubadas con una solución de 20µg/ml de los siguientes lípidos puros: fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, esfingomielina, sulfátidos (*Sigma-Aldrich*) y gangliósidos (*C albiochem*), y se utilizan para el Western-blot, tras la separación de las BOC-IgM por IEF, de modo que sólo se unirán las BOC-IgMLE.

Se considera la presencia de BOCs-IgG o IgM en LCR cuando se observan dos o más bandas en LCR y ninguna en suero, o bandas “extra” respecto al suero (patrón “más qué”). El patrón “en espejo” de bandas (suero/LCR), encontrado en algunas enfermedades inflamatorias sistémicas, fue considerado negativo para síntesis intratecal (considerado como BOCs ausentes). La interpretación de las bandas fue realizada por dos expertos.

### **E) Datos recogidos durante el seguimiento**

- Nuevos brotes (Si/No) y fecha del inicio del brote

Se considera brote a la aparición de síntomas neurológicos nuevos, o empeoramiento de previos, de al menos 24 horas de duración, sin fiebre u otro condicionante que lo explique.

- Tratamientos administrados
  - Fármaco modificador de la enfermedad (FME) (Sí/No).
  - Tipo de FME:

- De 1ª línea (IFNβ1-a im/ IFNβ1-a sc/ IFNβ1-b sc/AG/otros)
- De 2ª línea o alta eficacia (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituximab, ciclofosfamida)
- Fecha de inicio y fin de cada FME

Los tratamientos habían sido pautados de acuerdo con las siguientes indicaciones de la Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana: 1) Un FME de primera línea está indicado en casos de un primer brote con alto riesgo de conversión a EMRR (el riesgo se define como: más de 9 lesiones en RMT2 y presencia de BOCs-IgG), o en casos de diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios de Poser o de McDonald. 2) Un FME de segunda línea está indicado en casos de fallo de tratamiento (un brote y una nueva lesión captante de gadolinio en una RM realizada tres meses después de los brotes; o dos o más brotes en un año).

- Puntuación de escala EDSS
- Fecha de cada puntuación de EDSS (trimestral)
- Fecha final del seguimiento
- Puntuación en la escala EDSS a los 5 años, a los 10 años y al final del seguimiento

A través del cálculo y transformación de las variables descritas, se crearon unas nuevas variables (independientes y dependientes) sobre las que poder llevar a cabo el análisis estadístico:

#### **4.4.2 Variables independientes**

Se han analizado un total de 22 variables independientes:

1. Edad media (en años) en el momento del SCA
2. Grupos de edad (<30 años, 31-39 años, >39 años)
3. Sexo
4. Tipo de presentación clínica del SCA (neuritis óptica/ síndrome de troncoencéfalo/ medular/ multifocal/ indeterminada)
5. Número de lesiones cerebrales periventriculares en RMT2 agrupadas (0-1 lesiones; 2-9 lesiones; 10 o más lesiones)
6. Presencia de al menos una lesión infratentorial no medular en RMT2 (Sí/No)
7. Presencia de al menos una lesión medular en RMT2 o STIR (Sí/No)
8. Número de lesiones medulares en RMT2 o STIR
9. Presencia de al menos una lesión con captación de gadolinio (Sí/No)
10. Número de lesiones con captación de gadolinio intracraneales y/o medulares
11. Presencia de BOC-IgG en LCR (Sí/No)
12. Presencia de BOC-IgM en LCR (Sí/No)
13. Presencia de BOC-IgMLE en LCR (Si/No)
14. Cumplimiento de criterios Diagnósticos de EM (McDonald, 2017) [89] (anexo I), con datos de RM en el momento del SCA. Criterios de diseminación en espacio: una o más lesiones hiperintensas en T2 características de EM en dos o más de cuatro áreas del SNC típicas (región periventricular, yuxtacortical, infratentorial y/o medular). Y criterios de diseminación en el tiempo: presencia simultánea de lesiones reforzadas no reforzadas con contraste de gadolinio o BOC-IgG en LCR. (Sí/No).
15. Tiempo desde el primer hasta el segundo brote (en meses)
16. Número de brotes en el periodo de seguimiento y tasa anualizada de brotes
17. Inicio de tratamiento (Sí/No)
18. Tiempo desde el primer brote hasta el inicio de tratamiento (meses)
19. Inicio de tratamiento en SCA (Sí/No)
20. Cambio de tratamiento (Sí/No)

21. Puntuación de EDSS en el año 5 y 10 de seguimiento
22. Tiempo de seguimiento total desde el primer brote (en meses)

#### **4.4.3 Variables dependientes**

1. Conversión a EMSP (Sí/No) (Fecha)

Se utilizó la definición de EMSP de *Lorscheider*: EDSS  $\geq 4$  puntos y progresión  $\geq 1$  punto (cuando EDSS  $\leq 5.5$ ) ó  $\geq 0.5$  puntos (cuando EDSS  $\geq 6$ ), confirmado después de 3 o más meses, y en ausencia de una recaída o brote [88]

2. Tiempo desde el SCA al inicio de la EMSP (en meses)

#### **4.5 Análisis estadístico**

Para la confección de la base de datos del estudio, todas las variables cualitativas fueron recodificadas en variables numéricas comenzando a partir de 1, y las variables dicotómicas fueron recodificadas en ausencia=0 y presencia=1. Las variables cuantitativas se recogieron con el valor numérico correspondiente, y en algún caso se transformaron en otra variable numérica con valores agrupados. Las variables de tiempo se calcularon a partir de las fechas recogidas en formato dd/mm/aaaa.

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de la muestra en cuanto a las características demográficas, clínicas y de hallazgos en pruebas complementarias, de los pacientes que han sufrido un SCA, así como una comparación de dichas características entre los pacientes que desarrollaron posteriormente una EMSP y los que no lo hicieron, permaneciendo con diagnóstico de SCA o EMRR al final del seguimiento.

Se comparan los hallazgos radiológicos encontrados en los dos tipos de RM utilizados (1.5T y 3.0T). Además, para conocer la diferencia en cuanto al posible valor pronóstico de las BOCs-IgM frente a las IgMLE, se compararon las

características de los pacientes con uno y otro tipo de BOCs-IgM, y si había diferencia en la conversión a EMSP en ambos grupos.

El análisis descriptivo de la distribución de las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central (media o mediana, según la distribución gaussiana o no de las variables) y medidas de dispersión (desviación estándar (DE) o intervalo intercuartílico (RIQ) acompañando a la media y mediana, respectivamente). De las variables cualitativas se estudian las frecuencias.

Se crearon tablas de contingencia (test chi cuadrado de Pearson), analizando la distribución de porcentajes de cada variable cualitativa en los pacientes que permanecieron con diagnóstico de EMRR y en los que evolucionaron a EMSP. Se tuvo en cuenta que el número de ocurrencias esperadas no fuera inferior a 5 en más de un 25% de las asociaciones exploradas.

Para valorar la diferencia de las medias de algunas variables cuantitativas (p. ej. edad, tiempo de seguimiento) se utilizó la prueba paramétrica T de Student, o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, si la distribución de la muestra no era normal. Se usó previamente la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, usando el valor de p menor a 0.05 para rechazar la hipótesis nula y considerar que la variable no sigue una distribución normal.

La probabilidad de desarrollar una EMSP en el tiempo fue analizada, mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para las posibles variables informativas. Se realizó un análisis de la supervivencia univariante, calculándose el Hazard Ratio (HR), para cada una de las variables.

Antes de realizar el análisis de supervivencia multivariante, para estudiar la posible relación entre las variables que pudieran influir en el modelo predictivo, y evitar la correlación interna de las mismas, se realizó un análisis chi cuadrado (Tabla 2). Se obtuvieron nueve modelos con su correspondiente log-verosimilitud. Los modelos de máxima verosimilitud (modelos más informativos) fueron el número 3 (312.471) y 4 (331.111) (Tabla 3). Sin embargo, el coeficiente beta sólo fue significativo en el modelo 3, que incluía las siguientes variables: 1) Cumplimiento de los criterios diagnósticos McDonald 2017 por RM en el primer brote; 2) Número de lesiones cerebrales en T2; 3) Presencia de lesiones medulares cervicales en T2; 4) Presencia de lesiones con captación de gadolinio; 5) Presencia de BOCs-IgG; 6) Presencia de

BOCs-IgM. Dado que las BOCs-IgG se encuentran presentes en el LCR de aproximadamente el 90% de pacientes con EM, se consideró que no aportaban suficiente información en cuanto al pronóstico y se sustituyó esta variable por la edad. Para validar esta decisión, se realizó un test de contraste omnibus con ambos modelos que confirmó la mayor verosimilitud del modelo con la variable edad que el que incluía el resultado de BOCs-IgG (276.968 vs 275.847), y fue el primero sobre el que finalmente se utilizó el estudio proporcional de regresión de Cox (análisis multivariante) para valorar el valor predictivo independiente de las variables.

**Tabla 2: Análisis chi cuadrado para del grado de dependencia de las variables a estudio**

	Edad	Sexo	SCA	McD	Tto	NLT2	Gd+	TE+	M+	BOC IgG	BOC IgM
Edad	1	.80	.02	.36	.94	.85	.42	.28	.63	.29	.28
Sexo	.80	1	.23	.17	.23	.24	.24	.58	.31	.10	.82
SCA	.02	.23	1	.10	.54	.002	.11	<.000	<.000	.34	.84
McD	.36	.17	.10	1	.61	<.000	<.000	.11	.024	<.000	.008
Tto	.94	.23	.54	.61	1	.39	.53	.66	.73	.024	.13
NLT2	.85	.24	.002	<.000	.39	1	<.000	.005	.083	<.000	.006
Gd+	.42	.24	.11	<.000	.53	<.000	1	<.000	.043	<.000	.007
TE+	.28	.58	<.000	.11	.66	.005	<.000	1	.92	.007	.21
M+	.63	.31	<.000	.024	.73	.083	.043	.92	1	.049	.002
BOC IgG	.29	.10	.34	<.000	.024	<.000	<.000	.007	.049	1	<.000
BOC IgM	.28	.82	.84	.008	.13	.006	.007	.21	.002	<.000	1

SCA: tipo de síndrome clínico aislado; McD: cumplimiento de criterios diagnósticos de EM McDonald 2017; Tto: inicio de tratamiento en SCA o posterior; NLT2: número de lesiones cerebrales en secuencia T2 de RM (RMT2); Gd+: presencia de lesiones captantes de gadolinio; TE+: lesiones en tronco-encéfalo en RMT2; M+: presencia de lesiones medulares en RMT2; BOC IgG: presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR; BOC IgM: presencia de bandas oligoclonales IgM en LCR

**Tabla 3: Coeficiente beta de log-verosimilitud de los distintos modelos posibles de variables**

Modelo	Variables del modelo	Log-verosimilitud	Significancia
1	Edad y SCA	296.123	No
2	Edad, SCA, NLT2, TE+, M+	287.405	No
3	McD, NLT2, Gd+, M+, BOClgG, BOClgM	<b>312.471</b>	NLT2,BOClgM
4	Tto, BOClgG	<b>331.111</b>	No
5	SCA, McD, NLT2, TE+, BOClgG, BOClgM	261.287	BOClgM
6	McD, NLT2, Gd+, TE+, M+, BOClgG, BOClgM	309.412	M+,BOClgM
7	SCA, NLT2, Gd+, TE+, BOClgG	281,933	No
8	SCA, McD, Gd+, M+, BOClgG, BOClgM	261.473	BOClgM
9	McD, Tto, NLT2, Gd+, TE+, M+, BOClgG, BOClgM	300.426	M+

SCA: tipo de síndrome clínico aislado; McD: cumplimiento de criterios diagnósticos de EM McDonald 2017; Tto: inicio de tratamiento en SCA o posterior; NLT2: número de lesiones cerebrales en secuencia T2 de RM (RMT2); Gd+: presencia de lesiones captantes de gadolinio; TE+: lesiones en tronco-encéfalo en RMT2; M+: presencia de lesiones medulares en RMT2; BOClgG: presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR; BOClgM: presencia de bandas oligoclonales IgM en LCR

Una vez conocidas las variables que de forma independiente eran predictivas de EMSP, de acuerdo con el análisis de regresión de Cox multivariante, se sometieron de nuevo a un análisis de Kaplan-Meier por estratos y al test log-rank (Mantel-Cox), para contrastar las distribuciones de supervivencia asociadas a cada variable para los distintos valores de los factores predictivos independientes.

Se calculó el riesgo relativo y absoluto de las variables predictivas de conversión a EMSP.

En todos los contrastes de hipótesis, se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o  $\alpha$  menor a 0.05 (valores estadísticamente significativos si  $p < 0.05$ ).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa "IBM SPSS Statistics 22".

#### **4.6 Consideraciones éticas**

El proyecto de investigación de esta tesis fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, emitiendo un informe favorable para su realización el 6 de junio del 2017.

Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki y se mantuvo la confidencialidad de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características de los pacientes con síndrome clínico aislado (SCA)

#### 5.1.1 Características demográficas, clínicas, radiológicas y de LCR

La edad media de los 262 pacientes a estudio, en el momento de sufrir el SCA, fue de 32.4 (DE 9.1) años. El 70.6% eran mujeres.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la mielitis (36.5%), seguido del síndrome de troncoencéfalo (26.9%), y de la neuritis óptica (18.9%).

El tiempo medio desde el inicio del SCA hasta la realización de RM fue de 92 días (RIQ 14.5-280). En el 55.9% de los casos se objetivaron más de 9 lesiones cerebrales en secuencia T2 de RM. Al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+) en RMT1 se encontró en el 56.3% de los pacientes (1 lesión Gd+ en el 29.4%; entre 2 y 9 lesiones Gd+ en el 23.4%; y 10 o más lesiones Gd+ en el 1.9%).

En los 248 pacientes (94.6%) a los que se realizó RM medular cervical, un 58.5% tenían al menos una lesión a ese nivel en secuencia T2 (dos o más lesiones medulares en 26.4% de los casos). Sólo en la mitad de los casos (51.7%) con lesión medular en RM, la presentación clínica del SCA fue sugestiva de mielitis.

El 59.3% de pacientes cumplían los criterios diagnósticos de McDonald 2017 de EMRR, con demostración de diseminación en tiempo y espacio por RM, en el momento de sufrir el SCA.

La positividad de BOC-IgG en LCR se observó en un 84.6% de los casos, mientras que las BOC-IgM se encontraron en un 49%, y las BOC-IgMLE en un 37.4%.

227 pacientes (86.6%) recibieron tratamiento modificador de la enfermedad. Y en el 42.2% de los pacientes el tratamiento fue iniciado en SCA. Los FME más usados fueron: IFN $\beta$ 1a sc, (35.1%), AG (17.6%), IFN $\beta$ 1b sc (15.3%), IFN $\beta$ 1a im (7.6%). Sólo 15 pacientes (5.7%) fueron tratados con un FME de alta eficacia (natalizumab o fingolimod) desde el inicio. Al final del seguimiento, un 38.9% de pacientes estaba en tratamiento con FME de alta eficacia.

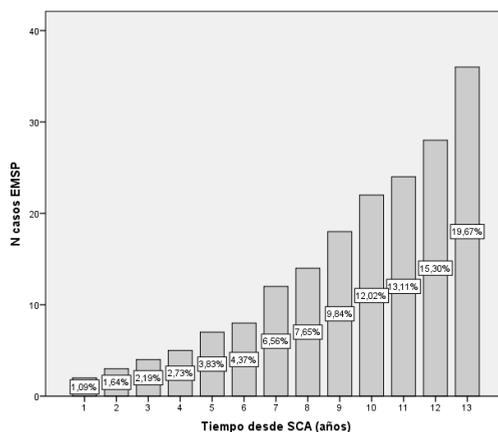
### 5.1.2 Cambios de forma evolutiva durante el seguimiento

El tiempo medio de seguimiento de los 262 pacientes de la muestra fue de 12.8 (DE 2.9) años. 241 pacientes (91.9%) sufrieron nuevos brotes (EMRR) durante este periodo. Sólo 21 pacientes (8%) continuaban con diagnóstico de SCA al final del seguimiento.

La tasa anualizada de brotes media en el total de pacientes fue de 0.25 (DE 3.9). Y la puntuación media en la EDSS al final del seguimiento fue de 2.2 (DE 1.6) puntos.

36 pacientes (13.74%) convirtieron a EMSP, en un tiempo medio de 9.1 [DE 4.8] años. El 60.1% de los pacientes que convirtieron a EMSP lo hicieron a partir del 10<sup>o</sup> año (Figura 6).

Figura 6: Conversión anual a EMSP



### **5.1.3 Comparativa entre los pacientes con EMRR y los que evolucionan a EMSP**

Ni el sexo ni la edad de inicio (en SCA) fueron significativamente diferentes entre los pacientes que permanecieron con diagnóstico de EMRR y los que convirtieron a EMSP.

Aunque la diferencia global en las formas de presentación clínica del SCA entre los pacientes con EMRR y con EMSP al fin del seguimiento no fue significativa, la neuritis óptica fue más frecuente en el grupo que no evolucionó a EMSP (20.6%) que en el que sí lo hizo (6.5%). Al contrario que la presentación en forma de mielitis o de síndrome de troncoencéfalo que fueron más frecuentes en el grupo EMSP (45.2% vs 35.3% y 32.3% vs 26.1%, respectivamente).

Algunos hallazgos en la RM basal presentaron diferencias significativas entre los pacientes que convirtieron a EMSP y los que no. Por ejemplo, el número total de lesiones desmielinizantes en T2 fue mayor en los pacientes de EMSP, con una media de 21.0 (DE 18.5) frente a una media de 11.7 (DE 9.7) en EMRR ( $p < 0.0001$ ). El 80.6% pacientes de EMSP tenían 9 o más lesiones en T2, frente al 51.8% de pacientes que permanecieron como EMRR o SCA. La presencia de al menos una lesión con captación de gadolinio también se observó con mayor frecuencia en pacientes con EMSP (77.1% vs 53%,  $p = 0.007$ ). Así como la presencia de al menos una lesión desmielinizante en RM medular cervical (77.8% en EMSP vs 55.2% en EMRR,  $p = 0.011$ ).

El 77% de los pacientes que desarrollaron EMSP cumplían los criterios diagnósticos de McDonald 2017 de EM en el primer brote (por hallazgos de diseminación en espacio y tiempo en RM), frente al 50.2% de los pacientes EMRR ( $p = 0.003$ ).

En cuanto a la posible influencia en los resultados del tiempo de realización de la RM y la técnica empleada, se comprobó que no había diferencia significativa en el tiempo medio desde el primer brote hasta la realización de la RM entre pacientes EMRR (68 días; RIQ 12.5-254) y EMSP (145.5 días; RIQ 23.7-437) (U-Mann-Whitney,

$p=0.79$ ), así como tampoco en la proporción de pacientes EMSP a los que se realizó RM 1.5T (47.2%) o RM 3.0T (52.8%).

Las BOC-IgG en LCR estaban presentes en el 97.1% de pacientes con evolución a EMSP y en el 86.5% pacientes que permanecieron como EMRR al final del seguimiento ( $p=0.027$ ). La diferencia fue mayor en cuanto a la presencia de BOC-IgM en LCR, que se encontró en el 75.8% de EMSP frente al 45% de EMRR ( $p=0.001$ ), al igual que la de BOC-IgMLE (58.1% vs 38.2%). De los 42 pacientes con ausencia de BOC-IgG e IgM en LCR, sólo uno convirtió a EMSP.

En el grupo de pacientes que convirtieron a EMSP, no hay diferencia en la proporción de pacientes que iniciaron tratamiento temprano (en SCA) o después del segundo brote (EMRR). Al final del seguimiento, un 15.5% de pacientes con SCA/EMRR no habían recibido ningún tratamiento. Todos los pacientes con EMSP habían recibido algún tratamiento. Un número mayor de pacientes con EMSP estaban tratados con fármacos de segunda línea (69.6%), en comparación con pacientes EMRR/SCA (34.1%) ( $p<0.0001$ ).

El número total de brotes durante el seguimiento fue mayor en pacientes que convirtieron a EMSP que en pacientes que permanecieron con diagnóstico de EMRR/SCA: media 3.0 (DE 1.3) vs 2.5 (DE 1.3) (test de U Mann-Whitney,  $p=0.03$ ). La tasa anualizada de brotes también fue mayor: media 0.47 (DE 0.4) vs 0.24 (DE 0.1) ( $p=0.0004$ ).

La puntuación EDSS en pacientes que convierten a EMSP no sólo fue mayor al final del seguimiento sino también a los 5 años y a los 10 años desde el SCA (Tabla 4).

**Tabla 4: Diferencias en la puntuación EDSS durante el seguimiento entre pacientes EMRR y EMSP**

EDSS	Forma clínica final	N	Media EDSS	DE	p*
Basal	EMRR	226	1.4	0.8	<0.000
	EMSP	36	2.4	0.9	
Año 5	EMRR	168	1.8	1.07	0.0001
	EMSP	27	2.7	1.20	
Año 10	EMRR	226	1.6	1.16	<0.000
	EMSP	36	3.7	1.60	
Final del seguimiento	EMRR	216	1.7	1.21	<0.000
	EMSP	36	4.9	1.57	

\*T-student.

En la Tabla 5 se describen las variables estudiadas en el momento del SCA tanto en los pacientes que desarrollaron a lo largo del periodo de seguimiento una EMSP, como en los que permanecieron con diagnóstico de SCA o EMRR, y el resultado con la significación estadística (p) del análisis comparativo mediante test chi cuadrado de Pearson entre ambos.

No se encontraron diferencias significativas en las características (demográficas, clínicas y de tratamiento) entre los pacientes con BOC-IgM y los que además presentaban BOC-IgMLE en LCR, así como tampoco en la proporción de pacientes con conversión a EMSP (Tabla 6).

**Tabla 5: Características de la serie y comparación entre pacientes EMRR y EMSP**

	<b>Total n=262</b>	<b>SCA/EMRR n=21/205</b>	<b>EMSP n=36</b>	<b>p</b>
<b>Características demográficas n=262</b>				
Edad*	32.4 (9.1)	32.1 (9.1)	33.7 (9.2)	ns
Sexo (mujer)	185 (70.6)	158 (59.9)	27 (75.0)	ns
Tiempo de evolución (años)*	12.8 (2.9)	12.7 (2.8)	13.2 (3.1)	ns
<b>Tipo de síndrome (SCA) n=249</b>				
Mielitis	91 (36.5)	77 (35.3)	14 (45.2)	ns
Neuritis óptica	47 (18.9)	45 (20.6)	2 (6.5)	
Síndrome de troncoencéfalo	67 (26.9)	57 (26.1)	10 (32.3)	
Síndrome multifocal	21 (8.4)	18 (8.3)	3 (9.7)	
Localización indeterminada	23 (9.2)	21 (9.6)	2 (6.5)	
<b>Hallazgos en RM n=256</b>				
NLT2*	13.0 (11.7)	11.7 (9.7)	21.0 (18.5)	<.000
NLT2 (grupos)				.005
0-1	26 (10.2)	26 (11.8)	0 (0.0)	
2-9	87 (34.0)	81 (36.8)	6 (16.7)	
> 9	143 (55.9)	114 (51.8)	29 (80.6)	
RM Gd+	143 (56.3)	116 (53.0)	27 (77.1)	.007
NLGd+*	1.44 (2.4)	1.21 (2.2)	2.40 (2.8)	.005
RM LT2TE +	116 (47.2)	97 (46.2)	19 (52.8)	ns
RM LT2M+ (n=248)	145 (58.5)	117 (55.2)	28 (77.8)	.011
NLT2M *	1.1 (2.2)	1.03 (1.3)	1.75 (1.5)	.012
<b>Hallazgos en LCR n=259</b>				
BOC-IgG +	219 (84.6)	185 (86.5)	34 (97.1)	.027
BOC-IgM +	124 (49.0)	99 (45.0)	25 (75.8)	.001
BOC-IgMLE +	91 (37.4)	73 (38.2)	18 (58.1)	.000
<b>Criterios McDonald, 2017</b>				
	138 (53.9)	111 (50.2)	27 (77.1)	.003
<b>Evolución n=262</b>				
Nº de brotes	2.5 (1.3)	2.5 (1.3)	3.0 (1.3)	.03
TAB*	0.2 (0.9)	0.2 (0.1)	0.4 (0.4)	.0004
EDSS final*	2.2 (1.6)	1.7 (1.2)	4.9 (1.5)	<.000
<b>Tratamiento n=262</b>				
Pacientes tratados	227 (86.6)	191 (84.9)	36 (97.3)	.040
Inicio en SCA	95 (42.2)	79 (41.4)	16 (44.4)	ns
<b>Tratamiento final</b>				
Sin tratamiento	35 (13.4)	35 (15.5)	0 (0.0)	<.000
FME de 1ª línea	125 (47.7)	114 (50.4)	11 (30.6)	
FME de 2ª línea o alta eficacia	102 (38.9)	77 (34.1)	25 (69.4)	

**Tabla 6: Comparación entre pacientes con BOC-IgM y con BOC-IgMLE en LCR**

	<b>BOC-IgM en LCR (n=23)</b>	<b>BOC-IgMLE (n=91)</b>	<b>p</b>
Edad*	32.0 (7.3%)	32.6 (9.3)	ns
Sexo (mujer)	19 (82.6%)	62 (68.1%)	ns
Tiempo de evolución (años)*	12.2 (2.4%)	12.2 (3.0)	ns
Mielitis	10 (43.5%)	30 (34.9%)	
Neuritis óptica	6 (26.1%)	26 (30.2%)	
Síndrome de tronco	3 (13.0%)	17 (19.8%)	
Síndrome multifocal	2 (8.7%)	5 (5.8%)	
Indeterminado	2 (8.7%)	8 (9.3%)	
<i>Hallazgos en RM:</i>			
NLT2*	13.7 (14.1)	16.0 (13.7)	ns
NLT2 (agrupadas)			.016
0-1	3 (13.6%)	1 (1.1%)	
2-9	8 (36.4%)	30 (34.5%)	
> 9	11 (50.0%)	56 (64.4%)	
Gd+	15 (68.2%)	56 (64.4%)	ns
LT2TE	10 (43.5%)	44 (51.8%)	ns
LT2M	16 (72.7%)	56 (67.5%)	ns
NLT2M*	1.0 (1.0)	1.4 (1.4)	ns
Criterios McDonald 2017 (n, %)	13 (59.1%)	56 (64.4%)	ns
Pacientes tratados	21 (91.3%)	91 (100%)	ns
Inicio de tratamiento en SCA	11 (52.4%)	48 (54.5%)	ns
<i>Tratamiento final:</i>			ns
Sin tratamiento	2 (8.7%)	1 (1.1%)	
Fármacos de primera línea	8 (34.8%)	45 (48.4%)	
Fármacos de segunda línea	13 (56.5%)	46 (50.5%)	
Nº de brotes	2.5 (1.3)	2.7 (1.3)	ns
EDSS final*	2.5 (1.9)	2.6 (1.9)	ns
<i>Diagnóstico final:</i>			ns
SCA	1 (4.3%)	0	
EMRR	17 (73.9%)	73 (80.2%)	
EMSP	5 (21.7%)	18 (19.8%)	

(cont.)

\* Media (desviación estándar), p (U-Mann-Whitney). SCA: síndrome clínico aislado. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva. RM: resonancia magnética. NLT2: número de lesiones en T2. RM Gd+: RM con lesiones captantes de gadolinio. NLGd+: número de lesiones captantes de gadolinio. RM LT2TE+: RM con lesiones T2 en tronco-encéfalo o cerebelo. RM LT2M+: RM con lesiones T2 en médula espinal. NLT2M: número de lesiones T2 en médula espinal. TAB: tasa anualizada de brotes. EDSS: escala expandida de estado de discapacidad. FME: fármaco modificador de enfermedad

## **5.2 Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para EMSP según las posibles variables predictoras**

Para conocer el riesgo de conversión a EMSP en el tiempo en función de las distintas variables recogidas en el momento del SCA, se realizó un análisis de supervivencia, según el modelo de Kaplan-Meier.

En la Tabla 7 se detallan los eventos (número de pacientes que convierten a EMSP) y el tiempo hasta el inicio de la EMSP, así como los resultados de la comparación de supervivencia, según los valores de cada variable, con la prueba de Mantel-Cox o test Log-Rank.

En las figuras de 8 a 14 se representan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de las variables que demostraron una influencia significativa en la conversión a EMSP.

Los variables que se asociaron a un tiempo de conversión menor a EMSP, de forma estadísticamente significativa, fueron:

- a) El número de lesiones cerebrales en T2 (Figura 7)
- b) La captación de gadolinio de al menos una lesión (Figura 8)
- c) La presencia de al menos una lesión medular en T2 (Figura 9)

d) El cumplimiento de criterios diagnósticos radiológicos de McDonald 2017 en el momento del SCA (Figura 10)

e) La presencia de BOCs-IgG en LCR (Figura 11)

f) La presencia de BOCs-IgM o IgMLE en LCR (Figura 12 y 13)

El sexo, la edad y la forma de presentación clínica del SCA no determinaron de forma significativa la conversión a EMSP. Así como tampoco lo hicieron la presencia de lesiones desmielinizantes en troncoencéfalo ni el inicio precoz de tratamiento (en SCA).

**Tabla 7: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la conversión a EMSP**

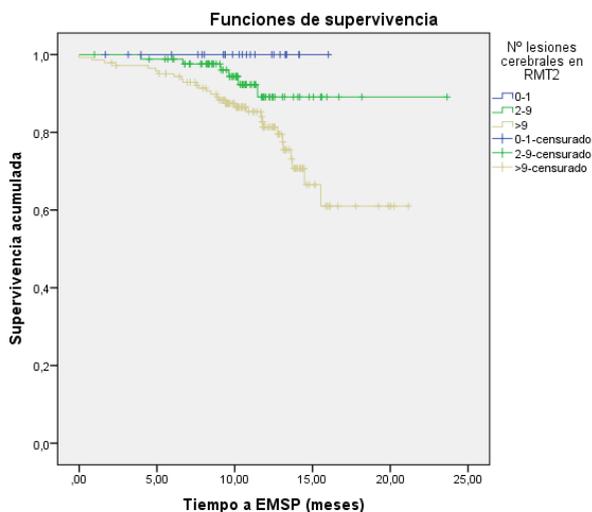
		N	EMSP	Tº Media (DE)	95% IC	P**
<i>Varón</i>		77	9	21.3 (.7)	19.9- 22.7	
<i>Mujer</i>		185	27	21.5 (.8)	19.8-23.2	Ns
<i>Edad</i>	<30 a.	108	13	22.4 (1.0)	20.3-24.4	
	30-39 a.	99	16	19.5 (1.0)	18.0-21.5	Ns
	>39 a.	55	7	20.2 (1.1)	20.4-22.4	
<i>Tipo de SCA</i>	Mielitis	91	14	14.7 (.4)	13.7-15.6	
	Troncoencéfalo	67	10	21.9 (1.3)	18.3-24.6	
	Neuritis óptica	47	2	19.5 (.4)	18.5-30.5	Ns
	Multifocal	21	3	14.5 (.7)	13.0-15.9	
	Indeterminado	23	2	21.5 (1.1)	19.4-23.7	
<i>RM craneal</i>	0-1LT2	26	0	16.0 (.0)	16.0-16.0	
	2-9 LT2	87	6	22.0 (.6)	29.8-23.3	
	>9 LT2	143	29	17.2 (.6)	15.9-18.5	<b>.013</b>
	LGd-	111	9	29.6 (1.1)	18.3-22.9	
	LGd+	143	27	17.3 (.6)	16.0-18.6	<b>.022</b>
	LT2TE-	130	17	17.5 (.6)	16.2-18.8	
	LT2TE+	116	19	19.2 (.9)	17.3-21.1	ns
<i>RM medular</i>	LT2M-	103	9	17.6 (.7)	16.2-19.0	
	LT2M+	145	28	20.9 (.9)	19.0-22.7	<b>.022</b>

**Tabla 7: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la conversión a EMSP (cont.)**

		N	EMSP	Tº Media (DE)	95% IC	P**
LCR	BOC-IgG-	40	1	22.6 (3.8)	15.1-30.2	<b>.008</b>
	BOC-IgG+	219	34	19.4 (.6)	18.1-20.6	
	BOC-IgM-	129	9	22.7 (1.4)	19.9-25.6	
	BOC-IgM+	124	25	18.1 (.9)	16.3-20.0	
	BOC-IgMLE-	152	13	23.4 (.8)	21.7-25.1	
	BOC-IgMLE+	91	18	18.1 (1.1)	15.9-20.2	
Inicio de tratamiento	SCA	95	16	13.8 (.3)	13.0-14.5	Ns
	EMRR	130	20	22.5 (.7)	21.0-24.0	
Criterios McDonald 2017	no	118	9	20.7 (1.1)	18.4-23.0	<b>.011</b>
	Sí	138	27	17.2 (.6)	15.9-18.6	

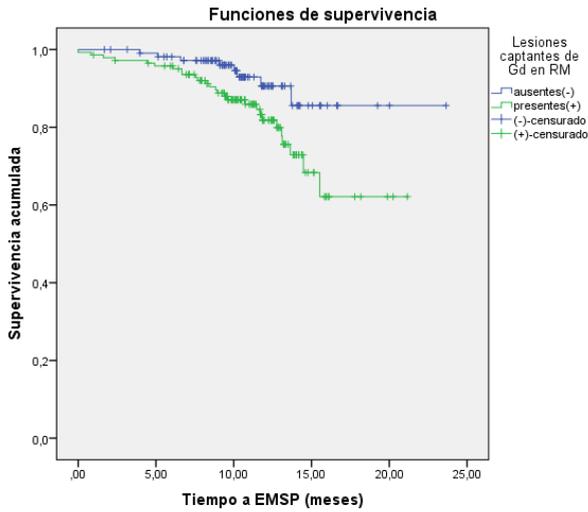
\* Media (desviación estándar). \*\* Test Log-Rank. SCA: síndrome clínico aislado. EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente. EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva. RM: resonancia magnética. NLT2: número de lesiones en T2. RM Gd+: RM con lesiones captantes de gadolinio. NLGd+: número de lesiones captantes de gadolinio. RM LT2TE+: RM con lesiones T2 en tronco-encéfalo o cerebelo. RM LT2M+: RM con lesiones T2 en médula espinal. NLT2M: número de lesiones T2 en médula espinal. LCR: líquido cefalorraquídeo. BOCs: bandas oligoclonales. IgMLE: IgM lípido-específicas. EDSS: "Expanded disability status scale"

**Figura 7: Conversión a EMSP según el número de lesiones cerebrales en RM**



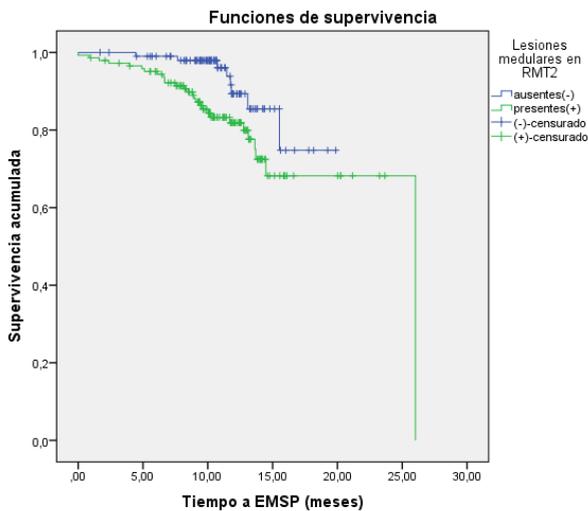
	Chi-cuadrado	Gf	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,690	2	,013

**Figura 8: Conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones captantes de gadolinio**



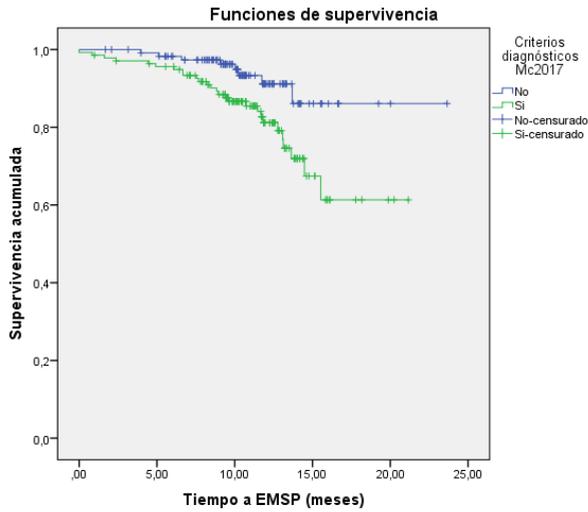
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,215	1	,022

**Figura 9: Conversión a EMSP según la presencia de lesiones medulares en RM**



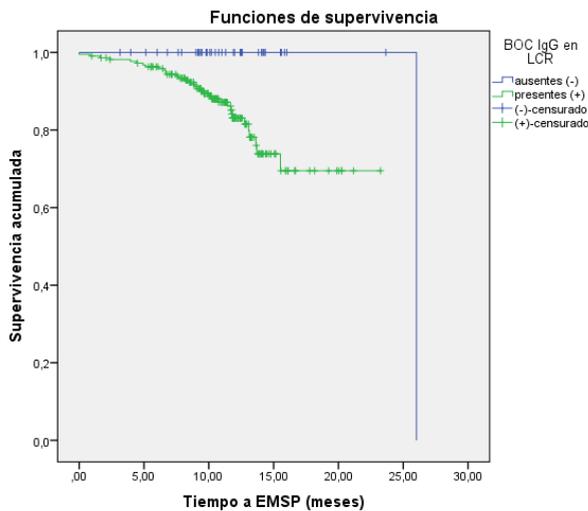
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,285	1	,022

**Figura 10: Conversión a EMSP según los criterios diagnósticos McDonald 2017**



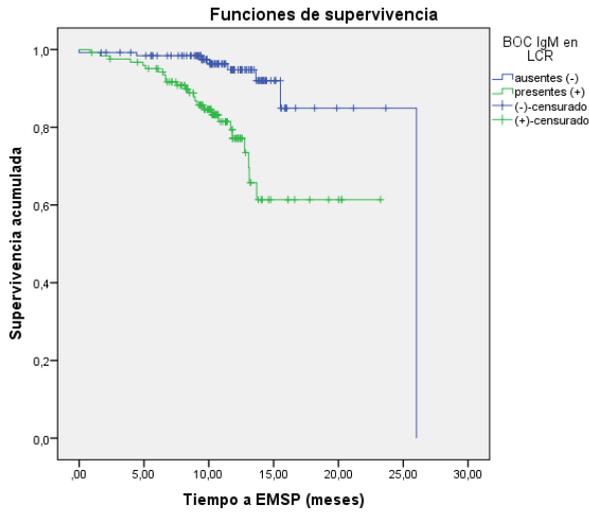
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,423	1	,011

**Figura 11: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgG en LCR**



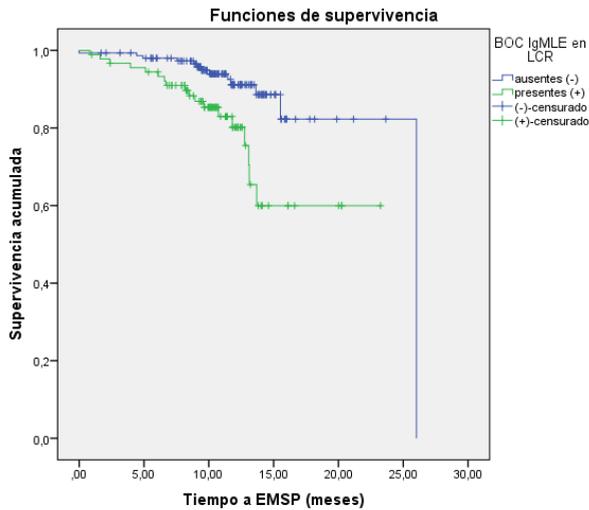
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,022	1	,008

**Figura 12: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgM en LCR**



	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,006	1	,000

**Figura 13: Conversión a EMSP según la presencia de BOC-IgMLE en LCR**



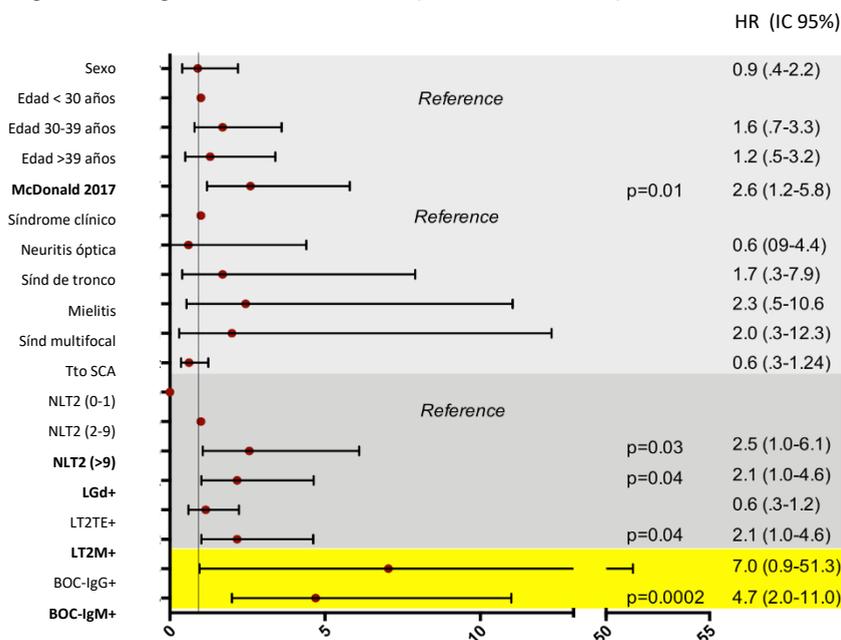
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,590	1	,002

### 5.3 Análisis univariante de riesgo de conversión a EMSP

En el análisis univariante, se confirma que las variables predictoras de la aparición de EMSP son: a) La presencia de más de 9 lesiones en RMT2; b) La presencia de alguna lesión con captación de gadolinio en RM; c) La presencia de al menos una lesión medular; d) El cumplimiento de los criterios de McDonald de 2017; y e) La presencia de BOC-IgM en LCR.

En la Figura 14 se representan las hazard ratio (HR) de cada variable y su significación estadística (p).

**Figura 14: Riesgo de conversión a EMSP (análisis univariante)**



McDonald 2017: cumplir criterios de EM de diseminación en tiempo y espacio, según la revisión del 2017 de McDonald en el momento del SCA; Tto en SCA: inicio de tratamiento tras un primer brote; NLT2: número de lesiones desmielinizantes en secuencia T2 de RM; LGd+: alguna lesión captante de gadolinio en RM; LT2TE+: alguna lesión en tronco-encéfalo o cerebelo en RMT2; LT2M+: alguna lesión en médula espinal en RMT2; BOCs-IgG+ e IgM+: bandas oligoclonales (IgG e IgM) presentes en LCR y ausentes en suero o patrón "más qué" en LCR y suero.

#### 5.4 Análisis multivariante de riesgo de conversión a EMSP

Para el análisis multivariante con regresión de Cox, se eligió el modelo de máxima verosimilitud (con menor probabilidad de correlación entre las variables), según se explica en el apartado de metodología.

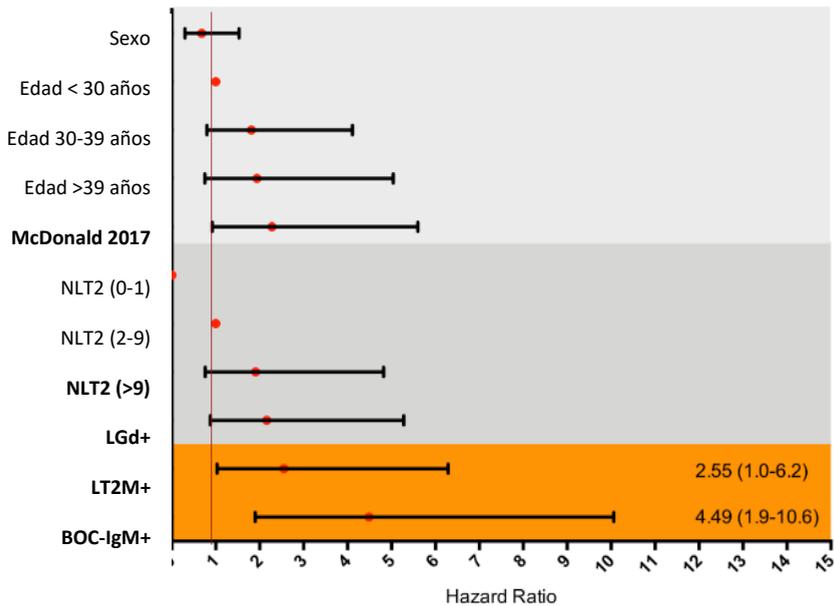
Entre las variables incluidas, se observó que sólo la presencia de BOC-IgM en LCR y la presencia de lesiones medulares en RM predicen de forma independiente la conversión a EMSP, con una HR 4.49 [IC 95%: 1.9-10.6] ( $p=0.001$ ) y HR 2.55 [IC 95%: 1.0-6.2] ( $p=0.039$ ), respectivamente (Tabla 8 y Figura 15).

**Tabla 8: Análisis multivariante de regresión de Cox para conversión a EMSP**

	B	SE	HR	95% IC	p	
Sexo	-0.351	0.41	0.69	0.3-1.5	ns	
<i>Edad</i>	<30 a.	referencia				
	30-39 a.	0.569	0.41	1.8	0.8-4.1	
	>39 a.	0.647	0.48	1.9	0.7-4.9	ns
<i>NLT2 en RM</i>	0.720	0.46	2.0	0.8-5.1	ns	
<i>LGd+ en RM</i>	0.767	0.45	2.1	0.8-5.2	ns	
<b>LT2M+</b>	0.969	0.46	<b>2.5</b>	1.07-6.2	<b>0.035</b>	
<b>BOC-IgM+</b>	1.49	0.43	<b>4.4</b>	1.9-10.6	<b>0.001</b>	

Como valores de referencia: Sexo: mujer; Edad: <30 años; NLT2: 0-9 lesiones en T2; LGd: ausencia de lesiones captantes de gadolinio; T2M: ausencia de lesiones medulares; BOCs IgM: ausencia de BOCs IgM. Abreviaturas: NLT2: número de lesiones desmielinizantes en secuencia T2 de RM; LGd+: alguna lesión captante de gadolinio en RM; LT2TE+: alguna lesión en tronco-encéfalo o cerebelo en RMT2; LT2M+: alguna lesión en médula espinal en RMT2; BOC-IgM+: bandas oligoclonales (IgG e IgM) presentes en LCR y ausentes en suero o patrón "más qué" en LCR y suero.

**Figura 15: Riesgo de conversión a EMSP (análisis multivariante)**



McDonald 2017: cumplir criterios de EM de diseminación en tiempo y espacio, según la revisión del 2017 de McDonald en el momento del SCA; NLT2: número de lesiones desmielinizantes en secuencia T2 de RM; LGd+: alguna lesión captante de gadolinio en RM; LT2M+: alguna lesión en médula espinal en RMT2; BOC-IgM+: bandas oligoclonales IgM presentes en LCR y ausentes en suero o patrón "más qué" en LCR y suero.

### **5.5 Análisis de supervivencia Kaplan-Meier para EMSP según el tipo de tratamiento**

Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para el tiempo hasta EMSP por estratos en pacientes: a) Sin tratamiento, b) Con FME de 1ª línea de inicio y c) Con FME de alta eficacia desde el inicio.

No se encontró diferencia significativa en la conversión a EMSP entre pacientes tratados con FME de 1ª línea y no tratados. Sin embargo, el tratamiento de inicio con FME de alta eficacia sí se asoció a una tasa de conversión a EMSP menor en comparación con la falta de tratamiento o el FME de 1ª línea (Tabla 9).

**Tabla 9: Análisis de supervivencia Kaplan-Meier de conversión a SPMS por estratos según tipo de tratamiento de inicio**

	N	Eventos	Censurados		Sin tratamiento		FME 1ª línea	
			N	%	χ <sup>2</sup>	P	χ <sup>2</sup>	P
<i>Sin tratamiento</i>	36	0	36	100.0%	-	-	-	-
<i>FME 1ª línea</i>	211	31	180	85.3%	4.511	.034	-	-
<b><i>FME alta eficacia</i></b>	15	5	10	66.7%	12.181	<b>.000</b>	7.867	<b>.005</b>
<i>Total</i>	262	36	226	86.3%	-	-	-	-

FME: fármaco modificador de la enfermedad.

Al realizar un modelo para estudio multivariante de regresión de Cox, que incluía las variables predictoras de EMSP (BOCs-IgM y lesiones medulares) y el tipo de tratamiento de inicio (de 1ª línea o de alta eficacia), la influencia de este último se mantiene significativa ( $p=0.011$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10: Análisis multivariante de regresión de Cox con las principales variables predictoras y el tipo de FME de inicio**

	p	HR	IC 95,0%	
LMT2	.056	2.395	.978	5.868
Tipo de FME	.011	3.591	1.345	9.587
BOC-IgM	.003	3.659	1.559	8.589

LMT2: presencia de al menos una lesión medular en T2; FME: fármaco modificador de la enfermedad; BOC-IgM: bandas oligoclonales presentes en LCR; p: significación estadística; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

## **5.6 Riesgo absoluto y relativo y hazard ratio de las variables predictivas de forma separada y conjunta**

El riesgo absoluto para desarrollar EMSP en los pacientes con SCA de nuestra serie fue del 13%.

Este riesgo absoluto es diferente en los pacientes con presencia de BOC-IgM en LCR (20.2%) y en los que no tienen BOC-IgM (6.2%) ( $p < 0.01$ ). La reducción de riesgo absoluto es del 31% en la ausencia de BOC-IgM y el riesgo relativo de sufrir EMSP en pacientes con BOC-IgM es 3.25 (IC 95%, 1.55-6.83).

En pacientes con lesiones medulares en RM el riesgo absoluto de desarrollar EMSP fue de 19.3% frente al 7.7% en pacientes sin presencia de estas lesiones, siendo la reducción de riesgo absoluto del 39.8% y el riesgo relativo de 2.49 (IC 95%, 1.7-5.31).

En el caso de presencia de ambos factores (BOCs-IgM en LCR y lesiones medulares en RM), el riesgo absoluto de EMSP fue del 28.2% frente al 6.29% ( $p < 0.01$ ) en ausencia de los mismos, y el riesgo relativo fue 4.48 (IC 95%, 2.36-8.51) (Tabla 11).

**Tabla 11: Riesgo absoluto y relativo de las variables predictivas, de forma separada y conjunta**

	RA factor +	RA factor -	RR factor +	IC 95%
<i>BOC-IgM</i>	20%	6.2%	3.25	1.5-6.8
<i>LT2M</i>	19.9%	7.7%	2.49	1.7-5.3
<i>BOC-IgM+LT2M</i>	28.1%	6.29%	4.48	2.3-8.5

RA factor +: riesgo absoluto en presencia de la variable; RA factor -: riesgo absoluto en ausencia de la variable; RR factor +: riesgo relativo de la presencia de la variable; IC: intervalo de confianza; BOC-IgM: presencia de BOCs de IgM en LCR; LT2M: presencia de lesiones medulares en RMT2; BOC-IgM+LT2M: presencia de ambas variables

En el análisis de supervivencia de conversión a EMSP también se observa un efecto predictivo sumatorio de los dos factores de riesgo (BOCs-IgM y lesiones medulares). Los pacientes con ambos hallazgos (N=111, 46%) convertían más frecuentemente y de forma más temprana, que los pacientes con sólo BOCs-IgM en LCR o sólo lesiones medulares en RM (Tabla 12). La combinación de los dos factores incrementa la HR a 6.12 (IC 95% 2.8-12.9), según el estudio de regresión de Cox (Tabla 13 y Figura 17).

**Tabla 12: Análisis de supervivencia de Kaplan Meyer de la conversión a EMSP según las variables predictivas de forma separada y conjunta**

	N	N EMSP	BOCM-		BOCM+		LT2M+				
			LT2M-		X2	p	X2	p			
			M	IC 95%					X2	p	
<i>BOC-IgM- LT2M-</i>	78	3	18.51	17.6	20.06						
<i>BOC-IgM+</i>	37	3	16.74	14.1	19.28	2.24	.13				
<i>LT2M+</i>	60	5	24.24	22.3	26.17	.39	.53	.75	.38		
<b><i>BOC-IgM+ LT2M+</i></b>	78	22	16.95	14.7	19.17	18.7	<b>&lt;.00</b>	4.8	<b>02</b>	12.2	<b>&lt;.00</b>
<i>Total</i>	253	33	22.39	20.4	23.31						

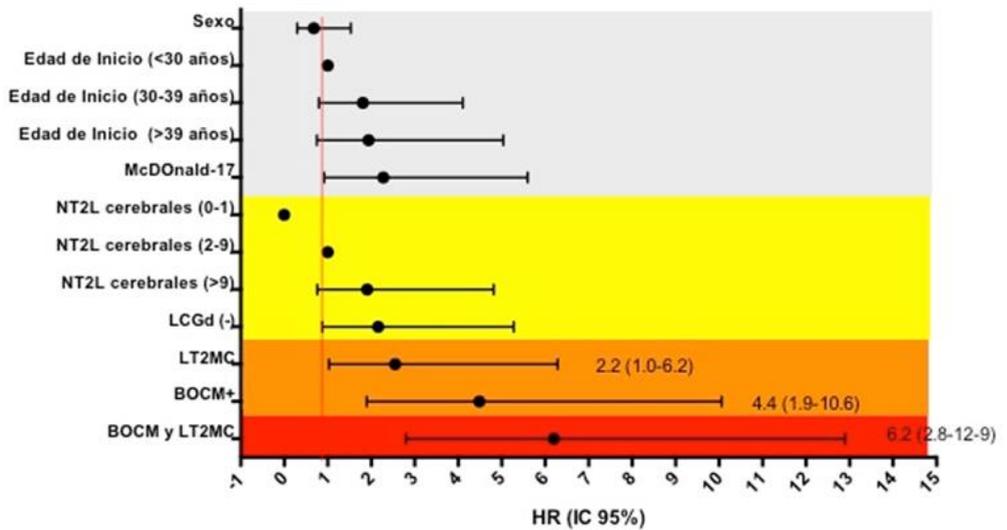
BOC-IgM-/LT2M-: ausencia de BOCs-IgM en LCR y ausencia de lesiones medulares en RMT2; BOC-IgM+: presencia de BOCs-IgM en LCR; LT2M+: presencia de lesiones medulares en RMT2; BOC-IgM+/LT2M+: presencia de BOCs-IgM y de lesiones medulares en RM

**Tabla 13: Análisis de regresión de Cox de la conversión a EMSP para las variables predictivas de forma separada y conjunta**

	N	Factor de riesgo + (N)	Eventos (%)	HR	IC 95%	
					Min	Max
<i>BOC-IgM+</i>	253	124	12.6	4.77	2.0	11.0
<i>LT2M+</i>	248	145	13.7	2.77	1.2	5.1
<b><i>BOC-IgM+/LT2M+</i></b>	241	111	13.4	<b>6.12</b>	2.8	12.9

BOC-IgM-/LT2M-: ausencia de BOCs-IgM en LCR y ausencia de lesiones medulares en RMT2; BOC-IgM+: presencia de BOCs-IgM en LCR; LT2M+: presencia de lesiones medulares en RMT2; BOC-IgM+/LT2M+: presencia de BOCs-IgM y de lesiones medulares en RM

**Figura 16: Análisis multivariante de la conversión a EMSP de las variables predictivas con efecto sumatorio**



### 5.7 Análisis estratificado del riesgo de conversión a EMSP

Se realiza un análisis de supervivencia por estratos de los factores que han demostrado predecir de forma independiente la conversión a EMSP (BOCs-IgM en LCR y lesiones medulares en RM), para conocer si la influencia de éstos se mantiene en todos los grupos de pacientes.

Se observa que el valor predictivo de las BOCs-IgM en la conversión a EMSP conserva su significación estadística en todos los estratos de pacientes salvo: a) En el grupo de edad mayor de 39 años; b) Cuando no existen lesiones medulares; o c) Cuando se ha instaurado un tratamiento precoz (Tabla 14).

Sin embargo, el valor predictivo de la presencia de alguna lesión medular cervical en RM sólo se confirma en: a) Sexo masculino; b) Pacientes sin lesiones captantes de gadolinio; c) Pacientes con SCA que no cumple los criterios diagnósticos de McDonald 2017; y d) Presencia de BOCs-IgM en LCR (Tabla 15).

### **5.7.1. Factores de riesgo de EMSP en función de las BOC-IgM**

En cuanto al resto de factores pronósticos estudiados, en los pacientes con BOCs-IgM en LCR, el grupo de edad de entre 30 y 39 años presentó una conversión más rápida a EMSP que el de menor edad (Figura 18). No se observó diferencia significativa entre grupos de edad en pacientes sin BOCs-IgM.

El número de lesiones desmielinizantes en RM cerebral influyó en la conversión a EMSP sólo en los pacientes con BOCs-IgM (Figura 19). La presencia de 2-9 lesiones en secuencia T2 pareció asociarse, en este caso, con una conversión más temprana que un número de lesiones mayor. No hubo diferencia significativa en las curvas de supervivencia según el número de lesiones medulares teniendo en cuenta la presencia o no de BOCs-IgM.

En los pacientes con un SCA sin presencia de BOCs-IgM, cumplir criterios radiológicos de diseminación en espacio y tiempo de EM se asoció con una conversión más tardía a EMSP (Figura 20).

El inicio precoz de tratamiento no se acompañó de un mejor propósito. De hecho, tanto en los pacientes con BOCs-IgM como sin BOCs-IgM, haber iniciado el tratamiento como SCA se asoció a una conversión EMSP más temprana (Figura 21).

### **5.7.2. Factores de riesgo de EMSP en función de las lesiones medulares**

En los pacientes con lesiones en médula espinal, la presencia de BOCs-IgG en LCR confirió un mayor riesgo de convertir a EMSP (Figura 22), así como también lo hicieron las BOCs-IgM, con una elevada significación estadística (Figura 23). Las BOCs-IgMLE fueron un factor predictivo para la conversión a EMSP tanto en pacientes con lesiones medulares en RM como en aquellos que no las tenían (Figura 24).

Cumplir criterios diagnósticos de EM, de diseminación en espacio y tiempo (McDonald, 2017) predijo el paso a EMSP en los pacientes sin lesiones medulares en RM (Figura 25).

**Tabla 14: Análisis de supervivencia por estratos a EMSP según la presencia de BOCs-IgM**

Estrato		N BOCs-IgM -/+	Eventos (EMSP)	Log Rank (Mantel-Cox) $\chi^2$	P
<i>Sexo</i>	Varón	38/35	0/9	10.823	<b>0.001</b>
	Mujer	91/89	8/16	7.081	<b>0.008</b>
<i>Edad</i>	<30 a	55/50	4/9	3.575	0.059
	31-39 a	42/51	2/11	9.268	<b>0.002</b>
	>39 a	32/23	2/5	2.868	0.090
<i>NLT2</i>	0-1	21/5	0/0		
	2-9	45/42	1/5	4.705	<b>0.030</b>
	>9	62/72	6/20	8.184	<b>0.004</b>
<i>LMT2</i>	No	64/37	3/3	1.660	0.198
	Sí	60/78	5/22	12.208	<b>0.000</b>
<i>LTET2</i>	No	68/58	4/11	5.244	<b>0.022</b>
	Sí	51/60	3/14	10.905	<b>0.001</b>
<i>LGd+</i>	No	66/42	1/6	7.211	<b>0.007</b>
	Sí	60/77	6/19	8.608	<b>0.003</b>
<i>McDonald 2017</i>	No	70/45	1/6	7.264	<b>0.007</b>
	Sí	58/74	6/19	8.608	<b>0.003</b>
<i>Tto en SCA</i>	No	62/64	4/15	10.552	<b>0.001</b>
	Sí	35/55	4/10	2.606	0.106

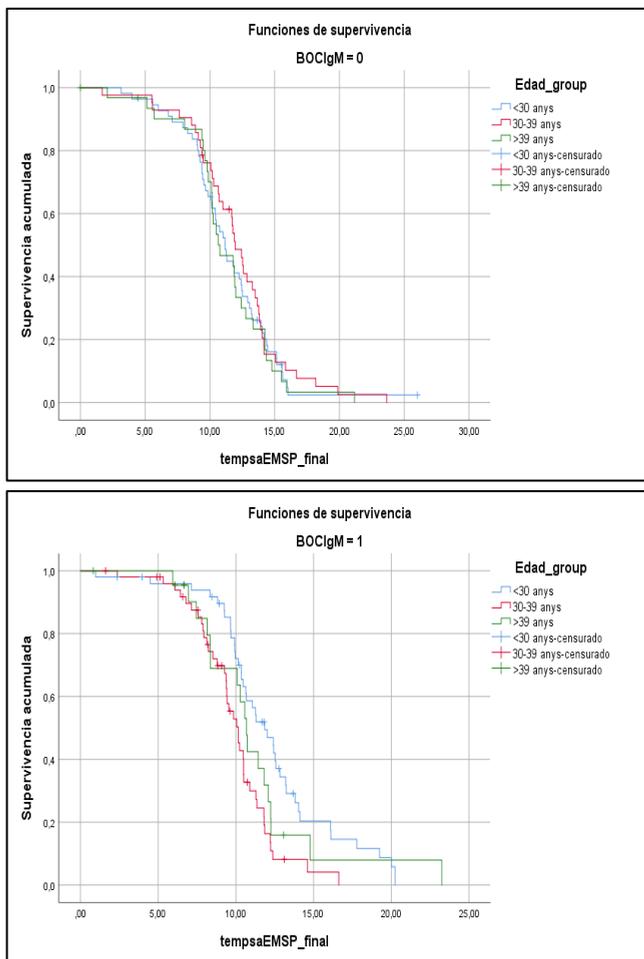
\*NLT2: número de lesiones cerebrales en secuencia T2 de RM; LMT2: presencia de al menos una lesión medular en T2; LTET2: presencia de al menos una lesión en tronco-encéfalo en T2; LGd+: presencia de al menos una lesión con captación de gadolinio; McDonald 2017: cumplimiento de criterios diagnósticos de EM de diseminación en espacio y tiempo; Tto en SCA: inicio de tratamiento tras el primer brote o SCA.

**Tabla 15: Análisis de supervivencia por estratos a EMSP según la presencia de lesiones medulares**

<b>Estrato</b>		<b>N LMT2 -/+</b>	<b>Eventos (EMSP)</b>	<b>Log Rank (Mantel-Cox) <math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<i>Sexo</i>	Varón	33/38	0/9	8.500	<b>0.004</b>
	Mujer	70/107	8/19	0.959	0.327
<i>Edad</i>	<30 a	42/60	2/11	2.033	0.154
	31-39 a	37/58	4/12	1.947	0.163
	>39 a	24/27	2/5	1.282	0.257
<i>NLT2</i>	0-1	14/12	0/0		
	2-9	39/41	1/5	2.548	0.110
	>9	49/87	7/22	2.258	0.133
<i>LTET2</i>	No	53/74	3/13	3.843	0.050
	Sí	47/64	5/14	2.048	0.152
<i>LGd+</i>	No	51/52	1/7	5.175	<b>0.023</b>
	Sí	50/87	7/20	1.405	0.236
<i>McDonald 2017</i>	No	55/55	1/7	5.434	<b>0.020</b>
	Sí	47/85	7/20	1.103	0.294
<i>BOC-IgM</i>	No	64/60	3/5	0.152	0.697
	Sí	37/78	3/22	4.826	<b>0.028</b>
<i>Tto en SCA</i>	No	50/75	5/15	1.516	0.218
	Sí	33/55	3/13	3.493	0.062

\*NLT2: número de lesiones cerebrales en secuencia T2 de RM; LMT2: presencia de al menos una lesión medular en T2; LTET2: presencia de al menos una lesión en tronco-encéfalo en T2; LGd+: presencia de al menos una lesión con captación de gadolinio; McDonald 2017: cumplimiento de criterios diagnósticos de EM de diseminación en espacio y tiempo; Tto en SCA: inicio de tratamiento tras el primer brote o SCA.

**Figura 17: Influencia de la edad de inicio (SCA) en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOCs-IgM en LCR**

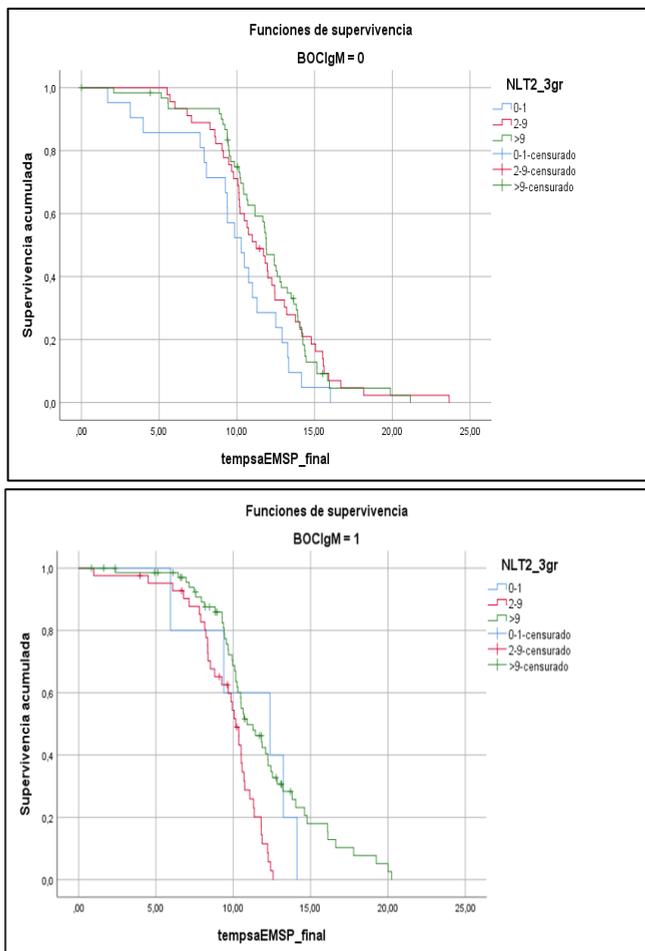


**Comparaciones globales**

BOCIgM		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,705	2	,703
1	Log Rank (Mantel-Cox)	11,777	2	,003

BOCIgM=0: Ausencia de BOC-IgM en LCR; BOCIgM=1: Presencial de BOC-IgM en LCR

**Figura 18: Influencia del número de lesiones cerebrales en T2 en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOCs-IgM en el LCR**

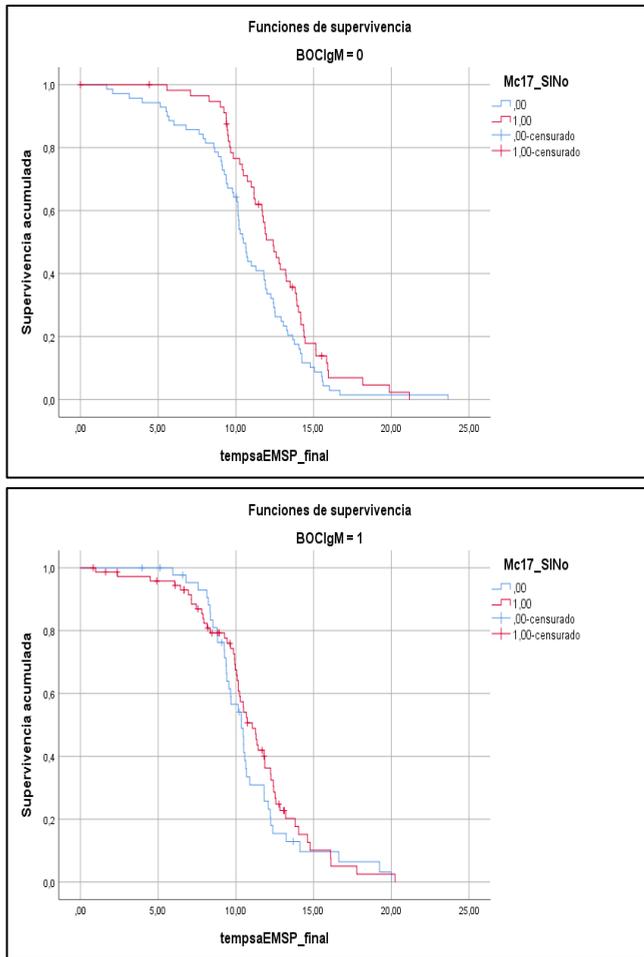


**Comparaciones globales**

BOCIgM		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	4,726	2	,094
1	Log Rank (Mantel-Cox)	15,142	2	,001

BOCIgM=0: Ausencia de BOC-IgM en LCR; BOC IgM=1: Presencial de BOC-IgM en LCR

**Figura 19: Influencia del cumplimiento de los criterios McDonald 2017 en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOCs-IgM en el LCR**

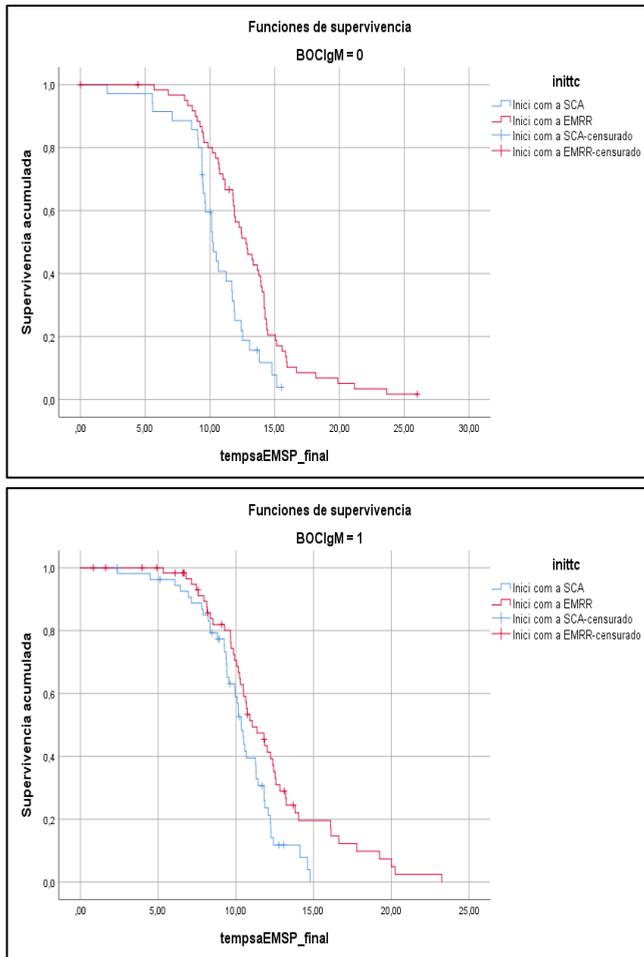


**Comparaciones globales**

BOCIgM		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	4,738	1	,030
1	Log Rank (Mantel-Cox)	,952	1	,329

BOCIgM=0: Ausencia de BOC-IgM en LCR; BOCIgM=1: Presencial de BOC-IgM en LCR

**Figura 20: Influencia del inicio del tratamiento precoz (SCA) en la conversión a EMSP según la presencia o no de BOCs-IgM en el LCR**

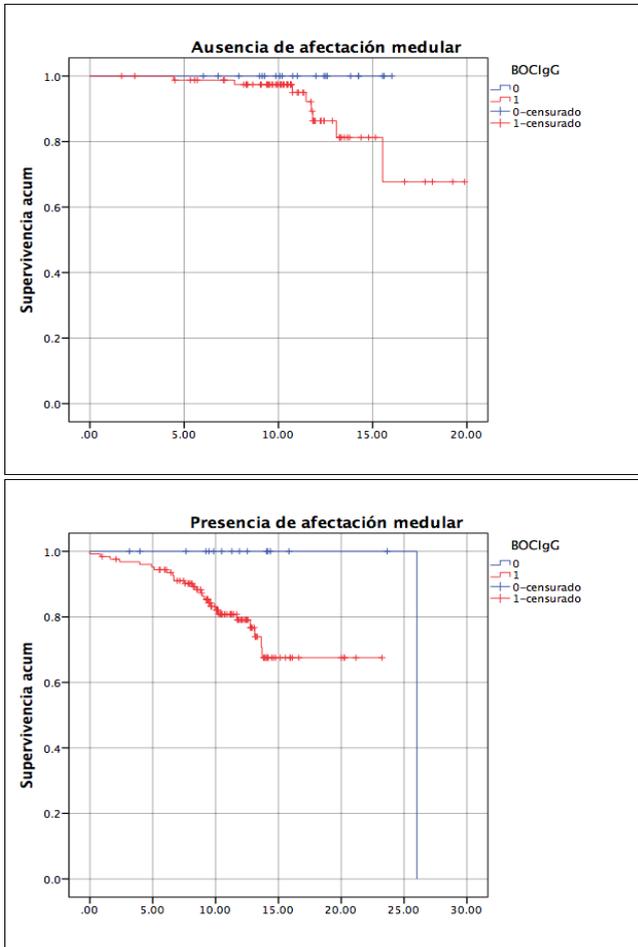


**Comparaciones globales**

BOCIgM		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	9,706	1	,002
1	Log Rank (Mantel-Cox)	6,552	1	,010

BOCIgM=0: Ausencia de BOC-IgM en LCR; BOCIgM=1: Presencial de BOC-IgM en LCR

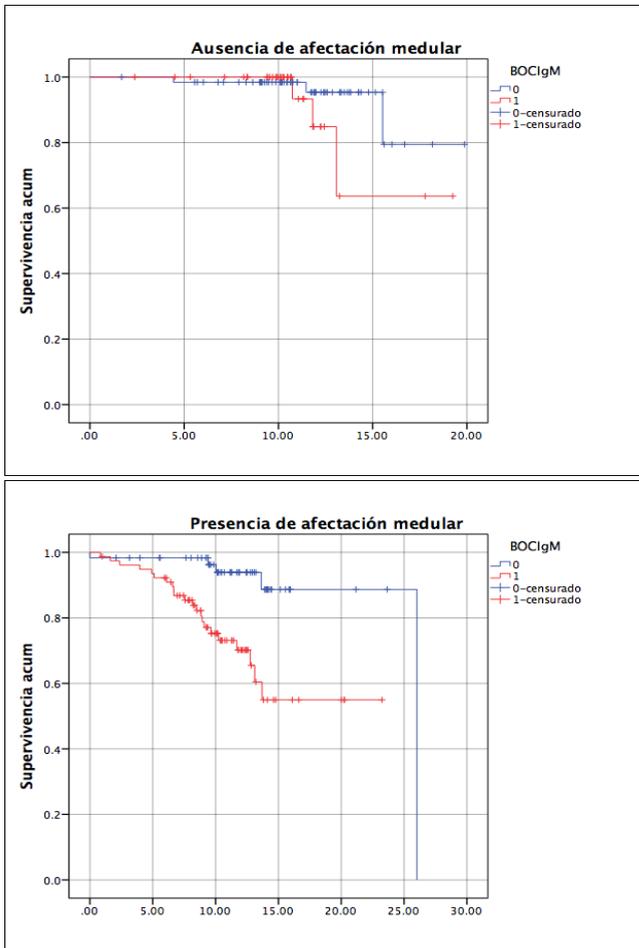
**Figura 21: Influencia de la presencia de BOCs-IgG en LCR en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares**



LMSi_no		Chi-cuadrado	gl	Sig.
.00	Log Rank (Mantel-Cox)	2.448	1	.118
1.00	Log Rank (Mantel-Cox)	3.903	1	<b>.048</b>

LM si\_no 0: ausencia de lesiones medulares en RM; LMSi\_no 1: presencia de lesiones medulares

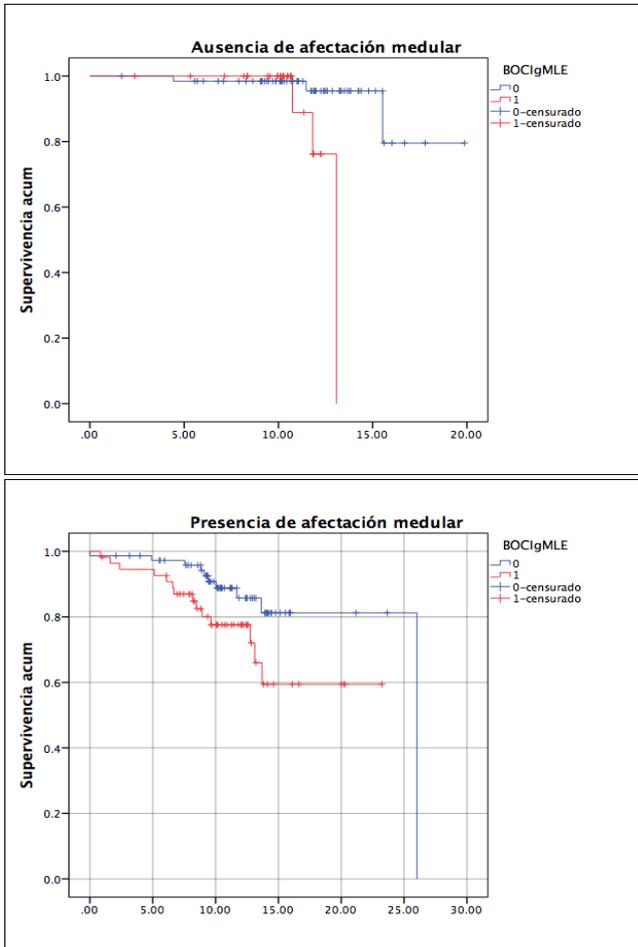
**Figura 22: Influencia de la presencia de BOC-IgM en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares**



LMsi_no		Chi-cuadrado	gl	Sig.
.00	Log Rank (Mantel-Cox)	1.660	1	.198
1.00	Log Rank (Mantel-Cox)	12.208	1	<b>.000</b>

LM si\_no 0: ausencia de lesiones medulares en RM; LMsi\_no 1: presencia de lesiones medulares

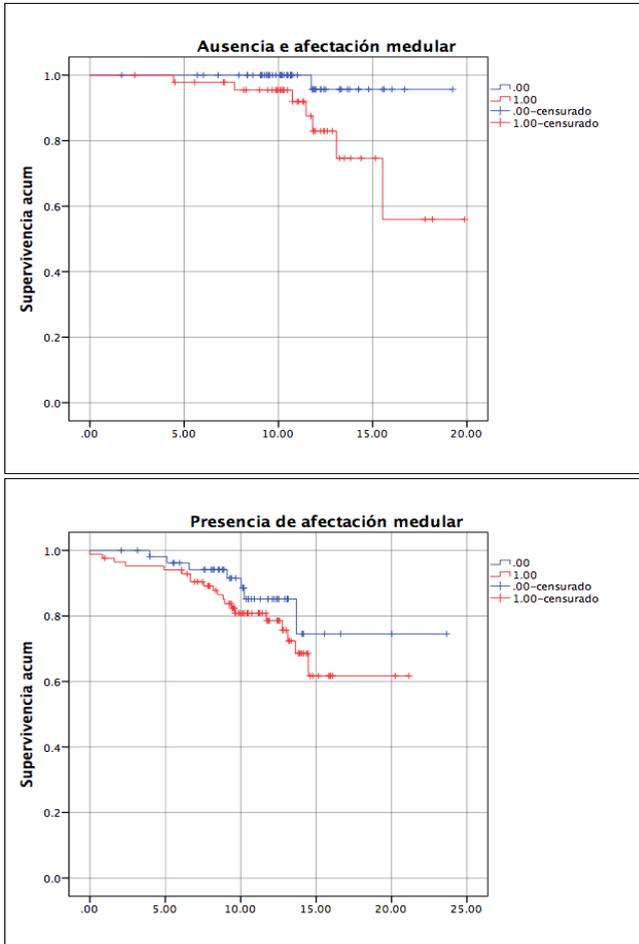
**Figura 23: Influencia de la presencia de BOC-IgMLE en LCR en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares**



LMSi_no		Chi-cuadrado	gl	Sig.
.00	Log Rank (Mantel-Cox)	6.363	1	<b>.012</b>
1.00	Log Rank (Mantel-Cox)	4.363	1	<b>.037</b>

LM si\_no 0: ausencia de lesiones medulares en RM; LMSi\_no 1: presencia de lesiones medulares

**Figura 24: Influencia del cumplimiento de los criterios de McDonald 2017 en la conversión a EMSP según la presencia o no de lesiones medulares**



LMSi_no		Chi-cuadrado	gl	Sig.
.00	Log Rank (Mantel-Cox)	5.268	1	.022
1.00	Log Rank (Mantel-Cox)	1.297	1	.255

LM si\_no 0: ausencia de lesiones medulares en RM; LMSi\_no 1: presencia de lesiones medulares

## 6. DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se han evaluado de forma conjunta los posibles marcadores de riesgo de conversión a EMSP en pacientes que sufren un SCA de origen desmielinizante sugestivo de EM.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios prospectivos sobre los factores pronósticos del SCA, cuyo principal objetivo ha sido medir el riesgo de conversión a EM, pero son escasos los que se han planteado el riesgo a conversión a EMSP.

Teniendo en cuenta que la discapacidad a medio-largo plazo en la EMRR viene en principalmente condicionada por el inicio o no de la fase progresiva, nuestro objetivo ha sido conocer este riesgo de conversión a EMSP, y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la misma, en función de los hallazgos encontrados durante el SCA o primera manifestación clínica de la enfermedad.

En estudios más antiguos de historia natural, los indicadores predictivos más importantes de EMSP eran: la edad más avanzada, el sexo masculino [12], el tiempo entre el primer y segundo brote, y el número de brotes en los primeros dos años [22]. En la actualidad, con la introducción de los fármacos inmunomoduladores o modificadores de la evolución de la enfermedad (FME) que reducen la actividad inflamatoria en forma de brotes y de nuevas lesiones en RM, estos marcadores pronósticos podrían no tener la misma relevancia, e interesa conocer el valor predictivo de otros marcadores radiológicos o biológicos, accesibles en la práctica clínica diaria actual.

Éste trabajo de tesis doctoral es un estudio longitudinal de pacientes atendidos, en hospitales de distinto nivel asistencial, por un SCA, y seguidos durante un mínimo de 10 años, en los cuales el tipo de síndrome clínico inicial, la RM cerebral y medular, las BOC-IgG e IgM, y el inicio de tratamiento, fueron analizadas en su capacidad para predecir la aparición temprana de EMSP.

Los resultados de este estudio confirman el valor predictivo, ya observado en otros estudios, de algunos de los marcadores presentes al inicio de la enfermedad. Esto

hallazgos, además de ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, puede mejorar nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar a lo largo de la enfermedad.

## **6.1 Características de los pacientes de SCA**

En primer lugar, comparamos las características de los pacientes incluidos en nuestra serie con las de otros estudios sobre SCA, que pueden explicar mejor las diferencias o similitudes en los resultados obtenidos.

La proporción de mujeres:hombres (2.62:1) así como una edad media de presentación del primer brote (32.4 años) no varía de lo ya encontrado previamente [9].

Sin embargo, la forma de presentación clínica del SCA es algo diferente a otros estudios. Tanto en el trabajo de *Miller, et al* [90] como en éste, se encontró la mielitis aguda como la forma más frecuente de SCA, con una proporción de 46% y 36,5% respectivamente. Sin embargo, en el estudio prospectivo de *Tintoré, et al* [91], fue la neuritis óptica (NO) el SCA más prevalente (36%). Una posible explicación es que nuestro estudio es retrospectivo, con más larga duración del seguimiento, y en el que se han podido excluir los casos de SCA con diagnóstico final diferente a la EM (como NO recidivante, NMO o EDAM). Se ha observado de forma repetida en varios estudios que el riesgo de conversión a EM es menor en pacientes con NO que en otro tipo de SCA, por esta razón, también hemos podido encontrar una menor proporción de pacientes con NO (18.9%) en nuestra serie; también el hecho de utilizar las BOC-IgG como criterio auxiliar al diagnóstico de SCA puede haber influido en perfilar los pacientes con mayor riesgo para desarrollar EM.

El diseño de este estudio también puede explicar el hecho de que hayamos observado una mayor actividad inflamatoria en RM cerebral basal que en otros estudios prospectivos de SCA. En cuanto a la carga lesional en T2, *Tintoré M et al* [91] encontraron un número de lesiones en T2 igual o mayor a 10 en el 39.7% de los casos de SCA, y nosotros, 9 o más lesiones en un 55.9%, similar a la proporción

encontrada en el grupo de pacientes con SCA que finalmente convertían a EM del estudio de *Kocava et al* (58.6%) [112], y del de *Kuhle, et al* (52.3%) [128].

Mientras que *Rovira A et al* [93] observaron que un 28.8% de pacientes de SCA tenían alguna lesión captante de gadolinio asintomática en una RM realizada entre los 3 y 89 días tras el primer brote, la proporción de pacientes con lesiones Gd+ en nuestro estudio ha sido de 56.3% en el mismo periodo de tiempo desde el SCA (tres meses), pero incluyendo lesiones tanto sintomáticas como asintomáticas. En otros estudios, la captación de gadolinio en RM basal se observó en una proporción variable de entre 30 y 40% [132, 133].

La presencia de lesiones medulares (58.6%) también fue similar a la de otros trabajos previos [112], aunque algo inferior que la observada por *Sombekke, et al* en un estudio reciente sobre la influencia de las lesiones medulares en la conversión a EM clínicamente definida desde SCA (67.8%) [94], donde se realiza una RM medular completa y no limitada a la región cervical como en nuestro estudio.

Con la actualización de los criterios diagnósticos de la EM, el SCA puede definirse como un primer brote de EM si los hallazgos en RM son compatibles y hay presencia de BOC-IgG en LCR. En el 53.9% de los pacientes con SCA de nuestra serie se cumplían los criterios diagnósticos de diseminación en espacio y tiempo de McDonald 2017 para EM [89], con la primera RM realizada tras la presentación clínica. Esta proporción fue muy similar (54%) a la encontrada en otro estudio reciente de SCA [92].

En cuanto a los hallazgos en el LCR, una revisión sistemática de 71 artículos y su metaanálisis, concluyó que las BOC-IgG estaban presentes en LCR en una media del 87.7% de casos de EM [53], similar a la proporción encontrada en nuestra serie de SCA (84.6%), aunque mayor que en otros estudios sobre SCA, probablemente por una mejor técnica de detección de BOC.

Más recientemente, la síntesis intratecal de IgM se ha utilizado en el estudio de pacientes con SCA, sobre todo con el estudio de la presencia de BOC-IgM en LCR. En nuestra serie, la positividad para BOC-IgM e IgMLE en LCR fue del 49% y 37.4% respectivamente, dentro del rango de la encontrada previamente (28-56%) [8, 96].

El 86.6% de los pacientes de la serie recibieron tratamiento con un FME en algún momento del seguimiento. En el 42.2%, se inició tratamiento tras el primer brote de la enfermedad. Esta alta proporción de pacientes tratados como SCA puede deberse a que el reclutamiento de pacientes se realizó a partir del año 2000, y en el año 2001 se publicó el resultado del ensayo BENEFIT [73], a raíz del cual se amplía la indicación de FME en la EM también en SCA.

En nuestra serie, un 38.9% de los casos cambió a un fármaco de 2ª línea a lo largo del seguimiento, mientras que sólo en un 5.3% se inició estos FME de alta eficacia desde el principio, una proporción más baja que en series más recientes (17%) [139].

## **6.2 Conversión a EMSP**

En nuestra serie, un 13.74 % de los pacientes convirtió a EMSP, en un tiempo de seguimiento medio de 12.8 (DE 2.9) años.

Si comparamos esta tasa de conversión a EMSP con la observada en otros estudios recientes, teniendo en cuenta el tiempo de observación y el porcentaje de pacientes tratados con FME, no encontramos grandes diferencias (Tabla 16).

Por ejemplo, *Cree et al.* [106], estudiaron la discapacidad a largo plazo (y el valor pronóstico de los datos clínicos y de resonancia magnética) en un total de 407 pacientes de EMRR o SCA, con un 60.7% de pacientes tratados con fármacos de primera línea y un 1.2% con tratamiento de alta eficacia. En un tiempo medio de 16.8 años, un 18.1% (IC 95%=13.5-22.5%) progresaron a EMSP. La actividad clínica y radiológica en dos primeros años no fue predictora de discapacidad a largo plazo.

*Jokubaitis et al.* [101], analizaron 2466 pacientes, con al menos 10 años de seguimiento tras inicio de tratamiento (83% con IFN o AG, y un 3% de fármacos de alta eficacia durante el seguimiento). Un 16.1% fueron diagnosticados de EMSP.

*Fambiatos et al.* [7] analizaron los factores que influían en la conversión a EMSP en 15700 pacientes, 60% de los cuales recibieron algún tipo de tratamiento, y un 10% convirtieron a EMSP en un periodo de 6.8 años.

*Iaffanddano et al.* [129] con 15450 pacientes seguidos durante 16 años, 85% tratados, 20% convirtieron a EMSP.

En el estudio de *Monreal et al.* [65] con un diseño similar al nuestro (193 pacientes de SCA y 85.5% tratados con un FME de primera línea), aunque sólo un 17.1% inició tratamiento tras el primer brote, se encontró una conversión a EMSP de 17.3% en 15 años y de 30.9% en 20 años

Y por ultimo, *Brownlee et al.*[116] estudiaron el valor pronóstico de las lesiones medulares en la conversión a EMSP, en una serie con sólo 21% de pacientes tratados, en un tiempo de 15 años, y un 13.2% evolucionaron a EMSP.

**Table 16: Estudios sobre conversión a EMSP en la era de tratamiento**

	N	Tiempo de seguimiento (años)	% de pacientes tratados	% de conversión a EMSP
Cree, 2016	407	16.8	60.7	18.1
Jokubaitis, 2016	2466	10	83	16.1
Fambiatos, 2020	15700	6.8	60	10
Iaffanddano, 2021	15450	16	85	20
Monreal, 2021	193	15	85	17.3
Brownlee, 2019	164	15	21	13.2
Este estudio	262	12	86	13.2

La tasa de conversión a EMSP encontrada en estos trabajos recientes es notablemente más baja que la reportada por los estudios de historia natural, previos al uso generalizado de tratamiento inmunomodulador, donde se encontró que más del 54% de pacientes con EMRR evolucionaban a EMSP en un tiempo medio de 19 años [12, 97].

Sin embargo, esta aparente mejor evolución de la enfermedad en la actualidad puede ser debida, además de a la introducción de FME, a otros múltiples factores, como el cambio en los criterios diagnósticos de EM, que permiten un diagnóstico más precoz y pueden provocar la inclusión en los estudios de casos de SCA con

mejor pronóstico, así como también la mejoría en la asistencia médica y el avance de las tecnologías que permiten un mejor y más temprano diagnóstico. [131].

### **6.3 Factores pronósticos de EMSP**

#### **6.3.1 Factores demográficos**

Aunque se ha observado un mayor riesgo para desarrollar EM tras un SCA en mujeres que en hombres, con un riesgo relativo de 1.20 (95% CI 0.98-1.46) [110], los hombres alcanzan un determinado nivel de discapacidad (EDSS 4) antes que las mujeres [14], así como un inicio de la fase SP más precoz, según varios estudios [24, 104, 111].

En nuestra serie, el sexo no ha sido un factor predictivo de conversión a EMSP, salvo en el grupo de pacientes con lesiones medulares en RM basal, en el que ser hombre sí se asoció a una conversión más temprana a EMSP. La EMPP es más frecuente en varones y se asocia a lesiones medulares más frecuentemente [89]. La existencia de un mecanismo fisiopatológico que afecte de forma predominante a varones y que provoque mayor daño a nivel medular, ocasionando una mayor discapacidad, podría explicar estos hallazgos.

En cuanto a la influencia de la edad en la que tiene lugar el primer brote o SCA, sobre el tiempo que transcurre hasta la conversión a EMSP, se ha observado un mayor riesgo independiente a convertir a EMSP en pacientes con una edad de inicio de la enfermedad mayor (en mayores de 30 años, HR=0.65;  $p < 0.001$  [24]; y en mayores de 40 años, HR = 1.02;  $p < 0.001$  [7]). Es posible que en pacientes de mayor edad exista un deterioro de los mecanismos de compensación, con una menor plasticidad sináptica y una remielinización menos eficiente que provoquen una mayor secuela funcional tras la ocurrencia de los brotes y lesiones desmielinizantes. Sin embargo, se ha visto una edad de inicio similar en EMPP y EMSP [16] a pesar de existir una diferente carga lesional inflamatoria previa (mucho menor en la EMPP). Por lo que también pueden existir otros mecanismos relacionados con la edad, que favorezcan el inicio de una fase de deterioro progresivo, incluso de carácter inmunológico [136].

A pesar de que el inicio de la EM a una edad más joven, con una mayor actividad inflamatoria en forma de brotes y lesiones en RM, se asocia a un tiempo más prolongado hasta la aparición de EMSP, ésta se sigue alcanzando con una edad menor, comparado con los pacientes de mayor edad en el primer brote. Por tanto, el inicio de una EMSP sí puede estar influido por el acúmulo lesional previo.

En nuestro estudio, no hemos encontrado de forma global una diferencia significativa en la edad de inicio entre pacientes que convierten o no a EMSP, ni una influencia de la edad en el tiempo hasta la conversión. Únicamente, el análisis de supervivencia estratificado mostró que, en el grupo de pacientes con BOC-IgM, los pacientes con una edad comprendida entre los 30 y 39 años convertían de forma más precoz a EMSP que los de menor edad.

### **6.3.2 Factores clínicos**

La presentación en forma de mielitis al inicio de la enfermedad se ha visto asociada a una mayor progresión de la discapacidad, mientras que la neuritis óptica (NO) confiere un bajo riesgo de la misma [111].

Pero no en todos los estudios se ha encontrado esta relación entre el tipo de presentación clínica del primer brote y el inicio de una fase progresiva [7], así como tampoco lo hemos observado en nuestra serie. La exclusión de pacientes de SCA tipo NO que finalmente son diagnosticados de otro proceso diferente a la EM (p.ej. NO idiopática o recidivante), puede haber reducido el sesgo que influye en la aparente buena evolución de la EM cuando se presenta en forma de NO.

La aparición más temprana de un segundo brote o el mayor número de brotes en los primeros 2 o 5 años, se han relacionado con una peor evolución de la enfermedad, en estudios de historia natural [4,11]. En nuestra serie, el grupo de pacientes que evolucionó a EMSP había sufrido un número mayor de brotes durante el seguimiento, y una tasa anualizada de brotes más alta, que los que permanecieron con diagnóstico de SCA o EMRR. Sin embargo, no incluimos la ocurrencia de brotes en el tiempo como un factor predictivo a estudio en el análisis de supervivencia de conversión a EMSP, ya que nuestro objetivo era determinar el valor pronóstico de los hallazgos presentes en el momento del SCA, para ayudar en

la toma de decisiones terapéuticas de forma precoz, sin depender de la evolución posterior. Además, el uso no controlado de distintos FME, con un tiempo de inicio muy variable (un 42.2% en SCA), habría supuesto la introducción de un sesgo importante y no hubiera permitido extraer conclusiones definitivas en cuanto a la influencia de los brotes en la conversión a EMSP.

### 6.3.3 Hallazgos radiológicos

El número de lesiones desmielinizantes observadas en la RM cerebral potenciada en T2 de pacientes con SCA se ha asociado a un mayor riesgo de nuevos brotes y de conversión a EM definida [43]. *Fisniku et al.*, encontraron que en 107 pacientes de SCA (63% con criterios de EM) seguidos durante 20 años, el aumento de carga lesional en T2 en 5 años se asocia a un mayor desarrollo de EMSP [99]. Sin embargo, el valor predictivo a largo plazo del número de lesiones en RM basal no ha sido un hallazgo consistente, y la asociación entre las medidas de carga lesional en RM convencional y la progresión de la discapacidad no ha demostrado ser muy fuerte [7].

Aunque, inicialmente se observó que la disrupción de la barrera hematoencefálica mostrada por el realce de lesiones con gadolinio en RM en los 6 primeros meses, era un predictor de la ocurrencia de brotes, tampoco se ha visto como un predictor fuerte para el desarrollo de discapacidad a largo plazo [113, 114].

Tanto la carga lesional en T2 como la presencia de lesiones captantes de gadolinio fueron predictoras de EMSP en el análisis univariante de nuestro estudio, pero no mostraron su influencia independiente en el análisis multivariante. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que puede existir un mecanismo fisiopatológico responsable de la progresión de la discapacidad independiente de las lesiones inflamatorias desmielinizantes focales que se visualizan con las actuales técnicas de RM.

En cuanto a la localización, tanto las lesiones infratentoriales como las medulares se han asociado a una mayor progresión de la discapacidad [43, 117]. La afectación medular visible en la RM basal, aumenta el riesgo de conversión a EM tras sufrir un SCA [118] y se asocia a mayor discapacidad [46, 94, 119]. Las lesiones medulares también han sido asociadas a una fase progresiva de EM, hasta el punto de

considerarse de forma específica en los criterios diagnósticos de EMPP [89]. Además, se han encontrado más frecuentemente en pacientes con EMSP [98], sugiriendo una contribución a la progresión del deterioro motor mayor por parte del daño medular que de la afectación de la sustancia blanca cerebral.

En nuestro estudio, la presencia de al menos una lesión medular en la RM basal tras un SCA fue el único hallazgo radiológico con valor predictivo independiente para EMSP. Este hallazgo ha sido demostrado por otros investigadores como *Brownlee et al.* [116], con un seguimiento a 162 pacientes de SCA durante 15 años, donde también observaron que la presencia de lesiones medulares era predictora independiente para el desarrollo de EMSP (OD 4.71,  $P < 0.01$ ).

Una posible explicación a este hallazgo es que las lesiones medulares provocan mayor riesgo de discapacidad residual después del primer brote, y son menos frecuentemente encontradas de forma asintomática que las lesiones a nivel periventricular o yuxtacortical. El daño medular afecta en mayor medida a las vías motoras y de control de esfínteres, y podría explicar el 35-45% de discapacidad en pacientes con EM. Éste hecho puede sesgar los resultados de progresión a EMSP de los estudios, ya que el empeoramiento de la puntuación EDSS podría ser secundario a una lesión medular y no al inicio de una EMSP, por lo que es necesario confirmar el incremento de la EDSS en el tiempo.

El valor predictivo independiente de las lesiones medulares en la RM potenciada en T2 basal en el desarrollo de EMSP apoyaría el hecho de que la afectación de la médula espinal es responsable del gran parte del empeoramiento de la discapacidad. En la fase progresiva de la enfermedad suele predominar el empeoramiento de los síntomas secundarios a la afectación de vía piramidal a nivel medular, con paraparesia espástica y trastorno del control de esfínteres, fundamentalmente. Existen hipótesis como la existencia de un mecanismo de neurodegeneración desencadenado por estas lesiones desmielinizantes medulares focales, pero también de una posible inflamación compartimentalizada crónica como causa del deterioro progresivo. Se ha observado que las lesiones medulares se asocian con una marcada atrofia cerebral cortical y una reducción del volumen de los tractos piramidales y cerebelosos, por lo que podrían añadir y acelerar el proceso degenerativo también a nivel cerebral [100]. En el análisis estratificado por la presencia de lesiones medulares, en nuestro estudio, éstas sólo conservaban su

valor predictivo de EMSP en el sexo masculino (donde también se ha observado con más frecuencia la aparición de una EMPP), y en pacientes sin lesiones captantes de gadolinio, apoyando la hipótesis de un mecanismo de progresión, con menor componente inflamatorio con rotura de BHE, asociado a la afectación medular.

Aunque las lesiones infratentoriales habían demostrado en otros estudios relación con un peor pronóstico, en comparación con otras localizaciones cerebrales [45], en nuestro estudio, que incorpora la RM medular, no se encontró un incremento del riesgo de conversión a EMSP asociado a la afectación infratentorial.

#### **6.3.4 Criterios diagnósticos de EM en SCA**

Los criterios diagnósticos de EM se han ido revisando periódicamente y se ha ido disminuyendo su exigencia en los hallazgos radiológicos para cumplir los criterios de diseminación en tiempo y espacio. Por tanto, ahora es posible establecer el diagnóstico de EM tras un primer brote de la enfermedad o SCA, si la RM es compatible (anexo I), pero desconocemos todavía si éste hecho confiere un peor pronóstico a largo plazo.

Una observación importante de nuestro estudio es que, el cumplimiento de los criterios radiológicos de McDonald 2017 de EM en el momento del primer brote, se asocia a una probabilidad mayor de desarrollar EMSP. Aunque puede existir un sesgo de colinealidad con el resto de variables relativas a hallazgos radiológicos en el análisis multivariante, este valor predictivo se confirma en el análisis estratificado (en el grupo de pacientes sin BOC-IgM).

Este hecho puede apoyar la decisión de inicio de tratamiento en primer brote o SCA si se cumplen estos criterios diagnósticos de diseminación en espacio y tiempo en RM.

#### **6.3.5 Bandas oligoclonales IgG en LCR**

Las BOC-IgG tienen un papel muy importante en el diagnóstico de la EM, con una alta sensibilidad [52]. El riesgo a conversión a EM de los pacientes que sufren un SCA varía según el estado de las BOC-IgG [53]. *Tintoré M et al.*, encontraron una HR, para la conversión a EM, de 3.8 (2.0-7.2) en pacientes con presencia de una o dos bandas en LCR, y una HR 8.9 (4.8-16.4) en pacientes con tres o cuatro bandas, frente al suero [120].

La presencia de BOC-IgG en LCR implica, por tanto, un alto riesgo de sufrir un segundo brote después del SCA y ayuda a identificar correctamente a pacientes con EMRR de forma temprana. Sin embargo, su valor pronóstico a largo plazo ha sido cuestionado, sobre todo por la gran prevalencia de BOC-IgG en pacientes con EM, que dificulta el análisis estadístico comparativo con el pequeño grupo de EM sin BOC-IgG.

Aun así, existen estudios donde los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de EM sin presencia de BOC-IgG en LCR (3%), han mostrado un mejor pronóstico, y alcanzar una EDSS de 4 o 6 a una edad mayor [54, 121, 122]. La conversión a EMSP en nuestro estudio fue mayor en pacientes con BOC-IgG en LCR (OD=7) que en los que no tenían (15.4%), aunque no se confirmó una relación estadística significativa independiente en el estudio multivariante.

### **6.3.6 Bandas oligoclonales IgM en LCR**

Los pacientes con presencia de BOC-IgM en LCR han demostrado tener un curso más agresivo, con una conversión más rápida de SCA a EM definida [61] y una mayor discapacidad a largo plazo. Existe una correlación entre la síntesis intratecal de IgM en LCR y el grado de discapacidad (EDSS) a los 15 años ( $p < 0.001$ ) [125].

En cuanto al papel de las BOC-IgM en el desarrollo de EMSP, *Villar LM et al.* 2003 [124] realizaron, a 29 pacientes de EMRR (11 con tratamiento), un seguimiento de 5 a 16 años y observaron que el 70.8% de los pacientes con BOC-IgM ( $n=11$ ) en LCR convertían a EMSP, mientras que ningún paciente sin BOC-IgM ( $n=18$ ) lo hizo. También detectaron una mayor probabilidad de alcanzar una EDSS de 6 en los pacientes con BOC-IgM.

Más recientemente, *Monreal et al*, han seguido a 196 pacientes con SCA durante un tiempo medio de 12.9 años, observando que la producción intratecal de IgM, sobre todo la presencia de BOC-IgMLE, elevaba por dos veces el riesgo a desarrollar EMSP (HR 2.31, IC 95% 1.08–4.93,  $p = 0.03$ ) [65].

En nuestro estudio, la presencia de BOC-IgM también se asoció con una conversión a EMSP más frecuente y temprana, incluso en el estudio de regresión múltiple de Cox, con una HR de 4.49 (IC 95% 1.9-10.6,  $p=0.001$ ).

Este hallazgo apoya la hipótesis de la posible intervención de un proceso fisiopatológico relacionado con inmunidad humoral en la progresión a largo plazo de la enfermedad. Al introducir en el modelo multivariante las BOC-IgM, el número de lesiones cerebrales en RMT2 y las lesiones captantes de gadolinio pierden su valor predictivo. Una posible explicación a esta pérdida de valor predictivo de las variables radiológicas frente a las BOC-IgM, es el hecho de que éstas últimas están relacionadas con la actividad inflamatoria no sólo en la sustancia blanca sino también a nivel cortical y leptomeníngeo de forma difusa, mientras que la RM convencional sólo demuestra parte de la inflamación con las lesiones en desmielinizantes focales. La síntesis intratecal de IgM refleja la expresión de la deaminasa de citidina inducida por activación que se ha asociado a la formación de folículos ectópicos meníngeos, que a su vez se ha relacionado con el desarrollo de atrofia cortical en formas progresivas de EM [25].

Por último, a pesar de que se ha demostrado que las BOC-IgMLE tienen un mayor valor predictivo en otros estudios [8, 65], en nuestro análisis, no encontramos diferencias significativas entre la presencia de BOC-IgM y de BOC-IgMLE, ni en las características basales de los pacientes, ni en el riesgo de conversión a EMSP. Por lo que, dada la menor complejidad técnica en la detección de BOC-IgM frente a la de las BOC-IgMLE, y en relación con nuestros resultados, el estudio de la presencia de BOC-IgM en el LCR puede aportar un suficiente valor pronóstico.

### **6.3.7 Tratamiento modificador de la enfermedad**

La eficacia de los FME en prevenir la progresión de la discapacidad a largo plazo no es del todo conocida. Comparando con las cohortes de historia natural de EM, se

observó un incremento de la discapacidad más lento en los pacientes tratados con FME de primera línea [126]. Sin embargo, en otro estudio reciente, la exposición a IFN no se vio asociada a un menor riesgo para alcanzar una EDSS de 6 comparado con las cohortes de control [105], y aunque algunos estudios muestran que el tratamiento inmunomodulador retrasa el inicio de la fase SP [80, 81, 107, 108], este efecto no se ha observado de forma consistente [109]. Las terapias de alta eficacia más recientes han mostrado una mayor eficacia que el tratamiento de primera línea [86], pero faltan estudios que estimen el balance beneficio-riesgo a más largo plazo.

En cuanto al inicio precoz del tratamiento, en una cohorte de 2466 pacientes, se vio como una mayor exposición acumulada al tratamiento confería un mejor pronóstico a los 10 años [101]. Además, el inicio de tratamiento tras el SCA, comparado con la cohorte de Londres, se asoció con un menor riesgo de alcanzar EDSS 3 (30% vs 75%) y de EDSS 6 (7% vs 35%) a los 10 años [46]. Sin embargo, en una revisión sistemática de Cochrane, se concluyó que no existe una clara evidencia de que el tratamiento del SCA, con FME de primera línea, mejore el pronóstico a largo plazo [127].

En nuestra serie, el tratamiento inmunomodulador se inició de forma precoz (en SCA) en un 42% de los pacientes, y no influyó de forma significativa en el retraso del inicio de la fase EMSP, frente a los que iniciaron tratamiento de forma más tardía. En el análisis de supervivencia estratificado, incluso se observó que los pacientes tratados tras el SCA convertían antes a EMSP que los tratados de forma más tardía. Es probable la existencia de un sesgo en cuanto a la decisión de inicio de tratamiento en pacientes con datos de mayor actividad y/o peor pronóstico.

La estrategia terapéutica más utilizada en la actualidad es la de la escalada, pero el concepto de fallo terapéutico que marcaría el momento para subir a otro nivel de tratamiento (FME de 2ª línea o de alta eficacia) todavía no está bien definido, y la necesidad de una actuación temprana más eficaz ha llevado a muchos expertos a defender el tratamiento de inducción. En los últimos años, el número de fármacos de alta eficacia disponibles se ha incrementado de forma notable.

En un estudio reciente, observacional retrospectivo de cohortes, se comparó la evolución 10 años de pacientes tratados con fármacos de alta eficacia (rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab o mitoxantrona) de forma precoz (1º-2º años) frente a tratados de forma tardía (4º-6º años), observando mejor puntuación

de EDSS en el primer grupo (2.3 (DE 1.8) vs 3.5 (DE 2.1);  $p < 0.0001$ ) [85]. El inicio precoz de tratamiento de alta eficacia también ha demostrado en otros estudios un menor riesgo de conversión a EMSP [107].

Aunque la gran variabilidad en cuanto al momento de inicio y tipo de FME pautado no aseguran unos resultados concluyentes en nuestro estudio, el análisis de Kaplan-Meier por estratos y el modelo de regresión de Cox con las dos variables predictivas (BOC-IgM y lesiones medulares), mostraron una diferencia significativa en la conversión a EMSP entre los pacientes tratados con FME de alta eficacia desde el inicio y el resto (no tratados o tratados con FME de 1ª línea).

Se necesitan ensayos clínicos controlados y a largo plazo, para confirmar el balance beneficio-riesgo favorable para el uso precoz de los fármacos de alta eficacia. Su perfil de seguridad nos obliga a seleccionar de forma adecuada a los pacientes con un peor pronóstico, que se puedan beneficiar de un tratamiento agresivo precoz, de ahí la importancia de conocer mejor los marcadores pronósticos al inicio de la enfermedad.

#### **6.4 Aportaciones y limitaciones del estudio**

El principal y novedoso hallazgo de nuestro trabajo ha sido la demostración de un valor predictivo significativo e independiente, con efecto sumatorio, de las lesiones medulares cervicales en RM, y de la presencia de BOC-IgM en LCR, en la evolución a una EMSP.

El valor de ambos hallazgos como marcador pronóstico ya se conocía previamente [65, 116, 124], pero nuestro estudio lo refuerza, demostrando la independencia de estos factores, en una cohorte más extensa, de pacientes seleccionados en el momento del SCA, y bajo tratamiento de acuerdo con la práctica clínica habitual.

En espera de los avances que pueda aportar la investigación básica en cuanto al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que provocan el deterioro neurológico de la fase progresiva de la EM, estudios observacionales como éste también pueden ayudar a conocer los factores que influyen en la misma y a establecer mejores estrategias terapéuticas preventivas de su aparición. Con este

trabajo, se puede deducir, por ejemplo, la importancia del papel de la síntesis intratecal de IgM y, por tanto, de la inmunidad humoral, así como el de la afectación medular temprana, en una peor evolución de la EM.

El hecho de que se trate un estudio multicéntrico, con datos procedentes de hospitales de distinto nivel asistencial, hace que la muestra sea muy representativa de la población general de EM y del manejo de esta enfermedad en la práctica clínica real.

La centralización de las pruebas complementarias como la detección de BOC-IgG e IgM en LCR (realizada en un único laboratorio), evita los posibles sesgos en estas técnicas dependientes de observador. En el caso de la RM, aunque se utilizaron dos tipos de escáner (1.5T y 3.0T), no se encontró diferencia estadística significativa entre ellos en la detección de lesiones, las imágenes de RM fueron revisadas por dos neurólogos expertos y un neurorradiólogo.

El objetivo final del estudio está bien definido, como es la conversión a EMSP, que es el hecho que más condiciona el incremento de la discapacidad en los pacientes con EM. Aunque la transición entre la EMRR y la EMSP es difícil de detectar en el seguimiento clínico de los pacientes, dado que se trata de un proceso continuo, sin claros criterios de imagen o de laboratorio, salvo el hecho de un empeoramiento en la puntuación de EDSS de forma persistente, se eligió como definición de EMSP la que obtuvo un mejor rendimiento en el estudio de *Lorscheider J, et al.* [88], en cuanto a una mayor reproducibilidad, precisión y menor tiempo necesario para su diagnóstico. Aun así, la puntuación de la escala EDSS, en la que se basa la definición, es muy dependiente del explorador y éste hecho puede condicionar los resultados.

La duración extensa del periodo de observación (una media de 12 años) permite una mejor valoración del pronóstico a largo plazo, debido al inicio más tardío de la fase progresiva. Frente a los estudios de historia natural, que son los únicos que disponemos con un tiempo seguimiento prolongado, estudiar la evolución de los pacientes en la época actual, en la que se ha producido un avance importante diagnóstico y terapéutico en la EM, con una detección más precoz de la enfermedad, y con la disponibilidad y el uso generalizado de FME, es necesario para poder tanto orientar mejor el manejo clínico, como para diseñar estudios farmacológicos de forma más adecuada.

La muestra tiene un tamaño suficiente para conseguir una significación estadística en muchos análisis, y existe, además, un escaso número de pacientes perdidos. Y, como se ha expuesto anteriormente en la discusión, las características demográficas y clínicas de los pacientes de nuestra muestra son comparables a las de la mayoría de las series publicadas sobre SCA, con un porcentaje similar de pacientes que cumplen los criterios de McDonald 2017 de EM (53.9%), de positividad de BOC-IgG (84.6%) y BOC-IgM (49%) y presencia de lesiones medulares (58.5%).

Las limitaciones más importantes son las propias de un estudio de cohortes retrospectivo, con un posible sesgo de selección (favorecido además por ser una muestra interhospitalaria) y con factores influyentes no controlados (como el uso de tratamiento). Sin embargo, la existencia de una base de datos creada de antemano por el Grupo de Esclerosis Múltiple de la Comunidad Valenciana (GITEM), ha permitido una adecuada homogeneidad en el registro de datos. Y la regulación común en el uso de FME también asegura una consistencia en este posible factor influyente.

Un periodo de seguimiento mayor habría permitido obtener resultados sobre los factores pronósticos con un mayor poder estadístico, aumentando el número de pacientes con conversión a EMSP a estudio (sólo 36 pacientes en nuestra serie).

La incorporación de variables a estudio como posibles factores pronósticos en el SCA se ha limitado a las de mayor accesibilidad en la práctica clínica actual, sacrificando algún dato de interés tanto a nivel clínico (p ej. existencia de secuelas después del primer brote), radiológico (p ej. presencia de lesiones yuxtacorticales o de lesiones medulares a nivel torácico, medición de atrofia cerebral o medular) o biológico (p ej. neurofilamentos). También se ha prescindido del estudio del número de brotes, o de aparición de nuevas lesiones en el tiempo, en relación con la conversión a EMSP, por una posible pérdida de datos al tratarse de un estudio retrospectivo y porque, además, la variabilidad en el tipo y la forma de inicio de los FME podría influir en la aparición de brotes e impedir la correcta interpretación de los resultados.

En el intento de definir un perfil de paciente con mayor riesgo de conversión a EMSP, a través de un análisis estratificado de las variables, el tamaño de la muestra no ha permitido encontrar hallazgos consistentes.

A pesar de ello, los resultados de este estudio, sobre todo el valor predictivo independiente de la presencia de BOC-IgM y de lesiones medulares en RM, apoyan la conveniencia de solicitar estas pruebas a los pacientes con SCA, y pueden servir de estímulo para diseñar estudios observacionales más extensos, o incluso ensayos clínicos, que evalúen la eficacia del uso precoz de los distintos FME en evitar la conversión a EMSP, en función de la presencia o no de estos marcadores pronósticos en el SCA.

## 7. CONCLUSIONES

1. Los únicos dos marcadores con valor pronóstico significativo e independiente de conversión a EMSP en pacientes con SCA de origen desmielinizante son: la presencia de alguna lesión desmielinizante en médula cervical observada en RM basal y la presencia de BOC-IgM en el LCR, con una HR de 2.55 ( $p=0.039$ ) y de 4.49 ( $p=0.001$ ) respectivamente. Se demuestra un efecto sumatorio, elevándose el HR a convertir a EMSP a 6.2 en caso de que estén presentes ambos factores.
2. El porcentaje de conversión a EMSP en un tiempo de evolución medio de 12.8 (DE 2.9) años desde el SCA fue del 13.74%.
3. Los factores demográficos (sexo y edad) y los clínicos (tipo de SCA) no muestran diferencias significativas entre los pacientes que convierten a EMSP y los que no lo hacen.
4. La carga lesional cerebral en T2 y la presencia de lesiones captantes de gadolinio, así como las BOC-IgG en LCR son más frecuentes en pacientes que convierten a EMSP y predicen una conversión más temprana, aunque sin demostrar su valor predictivo de forma independiente.
5. El cumplimiento de los criterios diagnósticos de McDonald 2017 en pacientes con SCA se asoció con una mayor conversión a EMSP, aunque sólo en el análisis univariante.
6. La presencia de BOC-IgM y de BOC-IgMLE muestran un mismo valor predictivo en el tiempo hasta el inicio de la EMSP.
7. El inicio de tratamiento tras el SCA no pareció influir en el pronóstico. Sí existe una diferencia en la conversión a EMSP entre el uso de fármacos de alta eficacia y el de fármacos de primera línea.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Carmona, Natalia, Eduardo Fernández Jover, y Ángel Pérez Sempere. «Epidemiología de la esclerosis múltiple en España». *Revista de Neurología* 69, n.º 01 (2019): 32.  
<https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>.
2. Belbasis, Lazaros, Vanesa Bellou, Evangelos Evangelou, John P A Ioannidis, y Ioanna Tzoulaki. «Environmental Risk Factors and Multiple Sclerosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses». *The Lancet Neurology* 14, n.º 3 (marzo de 2015): 263-73.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4).
3. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. «Genetic Risk and a Primary Role for Cell-Mediated Immune Mechanisms in Multiple Sclerosis». *Nature* 476, n.º 7359 (agosto de 2011): 214-19. <https://doi.org/10.1038/nature10251>.
4. Confavreux, Christian, Sandra Vukusic, Thibault Moreau, y Patrice Adeleine. «Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis». *New England Journal of Medicine* 343, n.º 20 (16 de noviembre de 2000): 1430-38. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>.
5. Magliozzi, R., O. Howell, A. Vora, B. Serafini, R. Nicholas, M. Puopolo, R. Reynolds, y F. Aloisi. «Meningeal B-Cell Follicles in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Associate with Early Onset of Disease and Severe Cortical Pathology». *Brain* 130, n.º 4 (21 de noviembre de 2006): 1089-1104. <https://doi.org/10.1093/brain/awm038>.
6. Moreno I. Actualización en Esclerosis Múltiple 2016. En: Avances en el diagnóstico y la terapéutica de la esclerosis múltiple. Abordaje terapéutico actual (págs. 55-75) Monografías en Esclerosis Múltiple. Acción Médica (ed), 2016
7. Fambiatos, Adam, Viliija Jokubaitis, Dana Horakova, Eva Kubala Havrdova, Maria Trojano, Alexandre Prat, Marc Girard, et al. «Risk of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Longitudinal Study». *Multiple Sclerosis Journal* 26, n.º 1 (enero de 2020): 79-90.  
<https://doi.org/10.1177/1352458519868990>.]

8. Villar, Luisa M., María C. Sádaba, Ernesto Roldán, Jaime Masjuan, Pedro González-Porqué, Noelia Villarrubia, Mercedes Espiño, José A. García-Trujillo, Alfredo Bootello, y José C. Álvarez-Cermeño. «Intrathecal Synthesis of Oligoclonal IgM against Myelin Lipids Predicts an Aggressive Disease Course in MS». *Journal of Clinical Investigation* 115, n.º 1 (3 de enero de 2005): 187-94. <https://doi.org/10.1172/JCI22833>.
9. Miller, David H, Declan T Chard, y Olga Ciccarelli. «Clinically Isolated Syndromes». *The Lancet Neurology* 11, n.º 2 (febrero de 2012): 157-69. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70274-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70274-5).
10. Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sorensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, et al. «Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions». *Neurology* 83, n.º 3 (15 de julio de 2014): 278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
11. Tremlett, H., Y. Zhao, P. Rieckmann, y M. Hutchinson. «New Perspectives in the Natural History of Multiple Sclerosis». *Neurology* 74, n.º 24 (15 de junio de 2010): 2004-15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e3973f>
12. Tremlett, Helen, Yinshan Zhao, y Virginia Devonshire. «Natural History of Secondary-Progressive Multiple Sclerosis.» *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14, n.º 3 (abril de 2008): 314-24. <https://doi.org/10.1177/1352458507084264>.
13. Leray, E., J. Yaouanq, E. Le Page, M. Coustans, D. Laplaud, J. Oger, y G. Edan. «Evidence for a Two-Stage Disability Progression in Multiple Sclerosis». *Brain* 133, n.º 7 (1 de julio de 2010): 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
14. Confavreux, C. «Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process». *Brain* 126, n.º 4 (1 de abril de 2003): 770-82. <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>.
15. Confavreux, Christian, y Sandra Vukusic. «Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept.» *Brain : A Journal of Neurology* 129, n.º Pt 3 (marzo de 2006): 606-16. <https://doi.org/10.1093/brain/awl007>.
16. A Scalfari, C Lederer, M Daumer, R Nicholas, GC Ebers, Muraro PA. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2016. <https://doi.org/10.1177/1352458516630396>.

17. Weinshenker, B. G., B. Bass, G. P. A. Rice, J. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville, y G. C. Ebers. «THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY: I. CLINICAL COURSE AND DISABILITY». *Brain* 112, n.º 1 (1989): 133-46.  
<https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>.
18. Tremlett, H., D. Paty, y V. Devonshire. «Disability Progression in Multiple Sclerosis Is Slower than Previously Reported». *Neurology* 66, n.º 2 (24 de enero de 2006): 172-77.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe>.
19. Pittock, S. J., W. T. Mayr, R. L. McClelland, N. W. Jorgensen, S. D. Weigand, J. H. Noseworthy, y M. Rodriguez. «Disability Profile of MS Did Not Change over 10 Years in a Population-Based Prevalence Cohort». *Neurology* 62, n.º 4 (24 de febrero de 2004): 601-6.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.62.4.601>.
20. Debouverie, M., S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, F. Guillemin, y for the LORSEP Group. «Natural History of Multiple Sclerosis in a Population-Based Cohort». *European Journal of Neurology* 15, n.º 9 (septiembre de 2008): 916-21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x>.
21. Runmarker, Björn, y Oluf Andersen. «Prognostic Factors in a Multiple Sclerosis Incidence Cohort with Twenty-Five Years of Follow-Up». *Brain* 116, n.º 1 (1993): 117-34. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.117>.
22. Scalfari, Antonio, Anneke Neuhaus, Alexandra Degenhardt, George P. Rice, Paolo A. Muraro, Martin Daumer, y George C. Ebers. «The Natural History of Multiple Sclerosis, a Geographically Based Study 10: Relapses and Long-Term Disability». *Brain* 133, n.º 7 (julio de 2010): 1914-29.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq118>.
23. Tremlett, H., M. Yousefi, V. Devonshire, P. Rieckmann, Y. Zhao, y On behalf of the UBC Neurologists. «Impact of Multiple Sclerosis Relapses on Progression Diminishes with Time». *Neurology* 73, n.º 20 (17 de noviembre de 2009): 1616-23.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1e44f>.
24. Scalfari, A., A. Neuhaus, M. Daumer, P. A. Muraro, y G. C. Ebers. «Onset of Secondary Progressive Phase and Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85, n.º 1 (1 de enero de 2014): 67-75. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304333>.

25. Beltrán, Eduardo, Birgit Obermeier, Markus Moser, Francisco Coret, María Simó-Castelló, Isabel Boscá, Francisco Pérez-Miralles, et al. «Intrathecal Somatic Hypermutation of IgM in Multiple Sclerosis and Neuroinflammation». *Brain* 137, n.º 10 (octubre de 2014): 2703-14. <https://doi.org/10.1093/brain/awu205>.
26. Mayo, Lior, Francisco J. Quintana, y Howard L. Weiner. «The Innate Immune System in Demyelinating Disease: Innate Immunity in Demyelinating Disease». *Immunological Reviews* 248, n.º 1 (julio de 2012): 170-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01135.x>.
27. Choi, In-Young, Phil Lee, Peter Adany, Abbey J. Hughes, Scott Belliston, Douglas R. Denney, y Sharon G. Lynch. «In Vivo Evidence of Oxidative Stress in Brains of Patients with Progressive Multiple Sclerosis.» *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24, n.º 8 (julio de 2018): 1029-38. <https://doi.org/10.1177/1352458517711568>
28. Mahad, Don H., Bruce D. Trapp, y Hans Lassmann. «Pathological Mechanisms in Progressive Multiple Sclerosis.» *The Lancet. Neurology* 14, n.º 2 (febrero de 2015): 183-93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X).
29. Lassmann, Hans, Wolfgang Brück, y Claudia F. Lucchinetti. «The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview». *Brain Pathology* 17, n.º 2 (abril de 2007): 210-18. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x>.
30. Lassmann, Hans. «New Concepts on Progressive Multiple Sclerosis». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 7, n.º 3 (mayo de 2007): 239-44. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0036-0>.
31. Howell, Owain W., Cheryl A. Reeves, Richard Nicholas, Daniele Carassiti, Bishan Radotra, Steve M. Gentleman, Barbara Serafini, et al. «Meningeal Inflammation Is Widespread and Linked to Cortical Pathology in Multiple Sclerosis». *Brain* 134, n.º 9 (septiembre de 2011): 2755-71. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>
32. Serafini, Barbara, Barbara Rosicarelli, Roberta Magliozzi, Egidio Stigliano, y Francesca Aloisi. «Detection of Ectopic B-Cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *Brain Pathology* 14, n.º 2 (abril de 2004): 164-74. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x>

33. Montalban, Xavier, Stephen L. Hauser, Ludwig Kappos, Douglas L. Arnold, Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Jérôme de Seze, et al. «Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis». *New England Journal of Medicine* 376, n.º 3 (19 de enero de 2017): 209-20.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
34. Gajofatto, Alberto, Massimiliano Calabrese, Maria Donata Benedetti, y Salvatore Monaco. «Clinical, MRI, and CSF Markers of Disability Progression in Multiple Sclerosis». *Disease Markers* 35 (2013): 687-99.  
<https://doi.org/10.1155/2013/484959>
35. Trojano, M, C Avolio, C Manzari, A Calo, F De Robertis, G Serio, y P Livrea. «Multivariate Analysis of Predictive Factors of Multiple Sclerosis Course with a Validated Method to Assess Clinical Events.» *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 58, n.º 3 (1 de marzo de 1995): 300-306.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.58.3.300>.
36. Riise, T., M. Grønning, O. Fernández, K. Lauer, R. Midgard, J. M. Minderhoud, H. Nyland, G. Pálffy, S. Poser, y J. A. Aarli. «Early Prognostic Factors for Disability in Multiple Sclerosis, a European Multicenter Study». *Acta Neurologica Scandinavica* 85, n.º 3 (29 de enero de 2009): 212-18.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04031.x>.
37. Koch, M, M Uyttenboogaart, A van Harten, y J De Keyser. «Factors Associated with the Risk of Secondary Progression in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 14, n.º 6 (julio de 2008): 799-803.  
<https://doi.org/10.1177/1352458508089361>.
38. Kraft, G. H., J. E. Freal, J. K. Coryell, C. L. Hanan, y N. Chitnis. «Multiple Sclerosis: Early Prognostic Guidelines». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 62, n.º 2 (febrero de 1981): 54-58
39. Langer-Gould, Annette, Rita A. Popat, Stella M. Huang, Kristin Cobb, Paulo Fontoura, Michael K. Gould, y Lorene M. Nelson. «Clinical and Demographic Predictors of Long-Term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review». *Archives of Neurology* 63, n.º 12 (1 de diciembre de 2006): 1686.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>
40. Lević, Z M, I Dujmović, T Pekmezović, M Jarebinski, J Marinković, N Stojavljević, y J Drulović. «Prognostic Factors for Survival in Multiple

- Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 5, n.º 3 (junio de 1999): 171-78.  
<https://doi.org/10.1177/135245859900500306>
41. Miller, D. H., M. Filippi, F. Fazekas, J. L. Frederiksen, P. M. Matthews, X. Montalban, y C. H. Polman. «Role of Magnetic Resonance Imaging within Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis». *Annals of Neurology* 56, n.º 2 (agosto de 2004): 273-78. <https://doi.org/10.1002/ana.20156>.
  42. Sormani, Maria Pia, y Paolo Bruzzi. «MRI Lesions as a Surrogate for Relapses in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Randomised Trials». *The Lancet Neurology* 12, n.º 7 (julio de 2013): 669-76.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70103-0).
  43. Tintoré, M., A. Rovira, M. J. Martínez, J. Rio, P. Díaz-Villoslada, L. Brieva, C. Borrás, E. Grivé, J. Capellades, y X. Montalban. «Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 21, n.º 4 (abril de 2000): 702-6.
  44. Lavorgna, L, S Bonavita, D Ippolito, R Lanzillo, G Sa Iemi, F Patti, P Valentino, et al. «Clinical and Magnetic Resonance Imaging Predictors of Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Nine-Year Follow-up Study». *Multiple Sclerosis Journal* 20, n.º 2 (febrero de 2014): 220-26.  
<https://doi.org/10.1177/1352458513494958>.
  45. Minneboo, Arjan, Frederick Barkhof, Chris H. Polman, Bernard M. J. Uitdehaag, Dirk L. Knol, y Jonas A. Castelijns. «Infratentorial Lesions Predict Long-Term Disability in Patients With Initial Findings Suggestive of Multiple Sclerosis». *Archives of Neurology* 61, n.º 2 (1 de febrero de 2004): 217. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.217>.
  46. Coret, F., I. Bosca, L. Landete, Mj Magraner, A. Navarré, JI León, y B. Casanova. «Early Diffuse Demyelinating Lesion in the Cervical Spinal Cord Predicts a Worse Prognosis in Relapsing—Remitting Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 16, n.º 8 (agosto de 2010): 935-41.  
<https://doi.org/10.1177/1352458510371960>.
  47. Nijeholt, G. «Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms». *Brain* 121, n.º 4 (1 de abril de 1998): 687-97.  
<https://doi.org/10.1093/brain/121.4.687>.

48. Molyneux, P. D., G. J. Barker, F. Barkhof, K. Beckmann, F. Dahlke, M. Filippi, M. Ghazi, et al. «Clinical-MRI Correlations in a European Trial of Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS». *Neurology* 57, n.º 12 (26 de diciembre de 2001): 2191-97.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.57.12.2191>
49. Mostert, J. P., M. W. Koch, C. Steen, D. J. Heersema, J. C. De Groot, y J. De Keyser. «T2 Lesions and Rate of Progression of Disability in Multiple Sclerosis: T2 Lesions and Progression in MS». *European Journal of Neurology* 17, n.º 12 (diciembre de 2010): 1471-75.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03093.x>
50. Filippi, M., P. Rossi, A. Campi, B. Colombo, C. Pereira, y G. Comi. «Serial Contrast-Enhanced MR in Patients with Multiple Sclerosis and Varying Levels of Disability». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 18, n.º 8 (septiembre de 1997): 1549-56.
51. Molyneux, P. D., M. Filippi, F. Barkhof, C. Gasperini, T. Yousry, L. Lruyen, H. M. Lai, M. A. Rocca, I. F. Moseley, y D. H. Miller. «Correlations between Monthly Enhanced MRI Lesion Rate and Changes in T2 Lesion Volume in Multiple Sclerosis». *Annals of Neurology* 43, n.º 3 (marzo de 1998): 332-39. <https://doi.org/10.1002/ana.410430311>.
52. Villar, Luisa M., Jaime Masjuan, María C. Sádaba, Pedro González-Porqué, José Plaza, Alfredo Bootello, y José C. Álvarez-Cermeño. «Early Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis Using a New Oligoclonal Band Test». *Archives of Neurology* 62, n.º 4 (1 de abril de 2005): 574.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.574>.
53. Abaira, V., J.C. Alvarez-Cermeño, R. Arroyo, C. Cámara, B. Casanova, S. Cubillo, C. de Andrés, et al. «Utility of Oligoclonal IgG Band Detection for MS Diagnosis in Daily Clinical Practice». *Journal of Immunological Methods* 371, n.º 1-2 (agosto de 2011): 170-73.  
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2011.06.009>.
54. Dobson, R., S. Ramagopalan, A. Davis, y G. Giovannoni. «Cerebrospinal Fluid Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes: A Meta-Analysis of Prevalence, Prognosis and Effect of Latitude». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84, n.º 8 (1 de agosto de 2013): 909-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>.

55. Sellebjerg, Finn, Michael Christiansen, y Peter Garred. «MBP, Anti-MBP and Anti-PLP Antibodies, and Intrathecal Complement Activation in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 4, n.º 3 (junio de 1998): 127-31. <https://doi.org/10.1177/135245859800400307>.
56. Villar, L.M, P González-Porqué, J Masjuán, J.C Alvarez-Cermeño, A Bootello, y G Keir. «A Sensitive and Reproducible Method for the Detection of Oligoclonal IgM Bands». *Journal of Immunological Methods* 258, n.º 1-2 (diciembre de 2001): 151-55. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(01\)00492-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(01)00492-6)
57. Espiño, M., V. Abaira, R. Arroyo, L. Bau, C. Cámara, L. Campos-Ruiz, B. Casanova, et al. «Assessment of the Reproducibility of Oligoclonal IgM Band Detection for Its Application in Daily Clinical Practice». *Clinica Chimica Acta* 438 (enero de 2015): 67-69. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.004>.
58. Sádaba, María C., John Tzartos, Carlos Paíno, Mercedes García-Villanueva, José C. Álvarez-Cermeño, Luisa M. Villar, y Margaret M. Esiri. «Axonal and Oligodendrocyte-Localized IgM and IgG Deposits in MS Lesions». *Journal of Neuroimmunology* 247, n.º 1-2 (junio de 2012): 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.03.020>.
59. Villar, L. M., C. Picón, L. Costa-Frossard, R. Alenda, J. García-Caldentey, M. Espiño, A. Muriel, y J. C. Álvarez-Cermeño. «Cerebrospinal Fluid Immunological Biomarkers Associated with Axonal Damage in Multiple Sclerosis». *European Journal of Neurology* 22, n.º 8 (agosto de 2015): 1169-75. <https://doi.org/10.1111/ene.12579>.
60. Álvarez-Cermeño, José C., Francisco J. Muñoz-Negrete, Lucienne Costa-Frossard, Susana Sainz de la Maza, Luisa M. Villar, y Gema Rebolleda. «Intrathecal Lipid-Specific Oligoclonal IgM Synthesis Associates with Retinal Axonal Loss in Multiple Sclerosis». *Journal of the Neurological Sciences* 360 (enero de 2016): 41-44. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.030>.
61. Ferraro, Diana, Anna Maria Simone, Roberta Bedin, Veronica Galli, Francesca Vitetta, Lucia Federzoni, Roberto D'Amico, Elisa Merelli, Paolo Frigio Nichelli, y Patrizia Sola. «Cerebrospinal Fluid Oligoclonal IgM Bands Predict Early Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis in Patients with Clinically Isolated Syndrome». *Journal of Neuroimmunology* 257, n.º

- 1-2 (abril de 2013): 76-81.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.01.011>.
62. Huss, André, Ahmed Abdelhak, Steffen Halbgebauer, Benjamin Mayer, Makbule Senel, Markus Otto, y Hayrettin Tumani. «Intrathecal Immunoglobulin M Production: A Promising High-Risk Marker in Clinically Isolated Syndrome Patients: Intrathecal IgM in CIS». *Annals of Neurology* 83, n.º 5 (mayo de 2018): 1032-36. <https://doi.org/10.1002/ana.25237>.
63. Pfuhl, Catherina, Ulrike Grittner, René M. Gieß, Michael Scheel, Janina R. Behrens, Ludwig Rasche, Florence C. Pache, et al. «Intrathecal IgM Production Is a Strong Risk Factor for Early Conversion to Multiple Sclerosis». *Neurology* 93, n.º 15 (8 de octubre de 2019): e1439-51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008237>.
64. Magraner, Maria José, Isabel Bosca, Maria Simó-Castelló, Gracian García-Martí, Angel Alberich-Bayarri, Francisco Coret, Jose C. Álvarez-Cermeño, Luís Martí-Bonmatí, Luisa M. Villar, y Bonaventura Casanova. «Brain Atrophy and Lesion Load Are Related to CSF Lipid-Specific IgM Oligoclonal Bands in Clinically Isolated Syndromes». *Neuroradiology* 54, n.º 1 (enero de 2012): 5-12. <https://doi.org/10.1007/s00234-011-0841-7>.
65. Monreal, Enric, Susana Sainz de la Maza, Lucienne Costa-Frossard, Paulette Walo-Delgado, Javier Zamora, José Ignacio Fernández-Velasco, Noelia Villarrubia, et al. «Predicting Aggressive Multiple Sclerosis With Intrathecal IgM Synthesis Among Patients With a Clinically Isolated Syndrome». *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 8, n.º 5 (julio de 2021): e1047. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001047>.
66. Comi, Giancarlo. «Why Treat Early Multiple Sclerosis Patients?»: *Current Opinion in Neurology* 13, n.º 3 (junio de 2000): 235-40. <https://doi.org/10.1097/00019052-200006000-00001>.
67. Trapp, Bruce D., John Peterson, Richard M. Ransohoff, Richard Rudick, Sverre Mörk, y Lars Bö. «Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis». *New England Journal of Medicine* 338, n.º 5 (29 de enero de 1998): 278-85. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380502>.
68. Matthews, Paul M., y Douglas L. Arnold. «Magnetic Resonance Imaging of Multiple Sclerosis: New Insights Linking Pathology to Clinical Evolution»: *Current Opinion in Neurology* 14, n.º 3 (junio de 2001): 279-87. <https://doi.org/10.1097/00019052-200106000-00004>.

69. Jacobs, Lawrence D., Roy W. Beck, Jack H. Simon, R. Phillip Kinkel, Carol M. Brownschidle, Thomas J. Murray, Nancy A. Simonian, Peter J. Slasor, y Alfred W. Sandrock. «Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis». *New England Journal of Medicine* 343, n.º 13 (28 de septiembre de 2000): 898-904. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301>.
70. Comi, Giancarlo, Massimo Filippi, Frederik Barkhof, Luca Durelli, Gilles Edan, Oscar Fernández, Hans-Peter Hartung, et al. «Effect of Early Interferon Treatment on Conversion to Definite Multiple Sclerosis: A Randomised Study». *The Lancet* 357, n.º 9268 (mayo de 2001): 1576-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04725-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04725-5).
71. Kappos, L., C. H. Polman, M. S. Freedman, G. Edan, H. P. Hartung, D. H. Miller, X. Montalban, et al. «Treatment with Interferon Beta-1b Delays Conversion to Clinically Definite and McDonald MS in Patients with Clinically Isolated Syndromes». *Neurology* 67, n.º 7 (10 de octubre de 2006): 1242-49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>
72. Comi, G, V Martinelli, M Rodegher, L Moiola, O Bajenaru, A Carra, I Elovaara, et al. «Effect of Glatiramer Acetate on Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis in Patients with Clinically Isolated Syndrome (PreCISe Study): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». *The Lancet* 374, n.º 9700 (octubre de 2009): 1503-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61259-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61259-9).
73. Kappos, Ludwig, Mark S Freedman, Chris H Polman, Gilles Edan, Hans-Peter Hartung, David H Miller, Xavier Montalbán, et al. «Long-Term Effect of Early Treatment with Interferon Beta-1b after a First Clinical Event Suggestive of Multiple Sclerosis: 5-Year Active Treatment Extension of the Phase 3 BENEFIT Trial». *The Lancet Neurology* 8, n.º 11 (noviembre de 2009): 987-97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70237-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70237-6).
74. Edan, G., L. Kappos, X. Montalban, C. H. Polman, M. S. Freedman, H.-P. Hartung, D. Miller, et al. «Long-Term Impact of Interferon Beta-1b in Patients with CIS: 8-Year Follow-up of BENEFIT». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85, n.º 11 (1 de noviembre de 2014): 1183-89. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306222>
75. Kappos, Ludwig, Gilles Edan, Mark S. Freedman, Xavier Montalbán, Hans-Peter Hartung, Bernhard Hemmer, Edward J. Fox, et al. «The 11-Year

- Long-Term Follow-up Study from the Randomized BENEFIT CIS Trial». *Neurology* 87, n.º 10 (6 de septiembre de 2016): 978-87.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003078>.
76. Filippini, Graziella, Luca Munari, Barbara Incurvaia, George C Ebers, Chris Polman, Roberto D'Amico, y George PA Rice. «Interferons in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review». *The Lancet* 361, n.º 9357 (febrero de 2003): 545-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12512-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12512-3).
77. Munari, Luca M., Roberta Lovati, y Alexei Boiko. «Therapy with Glatiramer Acetate for Multiple Sclerosis». En *Cochrane Database of Systematic Reviews*, editado por The Cochrane Collaboration, CD004678. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004678>.].
78. Trojano, Maria, Damiano Paolicelli, Carla Tortorella, Piero Iaffaldano, Guglielmo Lucchese, Vita Di Renzo, y Mariangela D'Onghia. «Natural History of Multiple Sclerosis: Have Available Therapies Impacted Long-Term Prognosis?» *Neurologic Clinics* 29, n.º 2 (mayo de 2011): 309-21.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.008>.
79. Trojano, Maria, Fabio Pellegrini, Aurora Fuiani, Damiano Paolicelli, Valentina Zipoli, Giovanni B. Zimatore, Elisabetta Di Monte, et al. «New Natural History of Interferon- $\beta$ -Treated Relapsing Multiple Sclerosis». *Annals of Neurology* 61, n.º 4 (abril de 2007): 300-306.  
<https://doi.org/10.1002/ana.21102>.
80. Bergamaschi, Roberto, Silvana Quaglini, Eleonora Tavazzi, Maria Pia Amato, Damiano Paolicelli, Valentina Zipoli, Alfredo Romani, et al. «Immunomodulatory Therapies Delay Disease Progression in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 22, n.º 13 (noviembre de 2016): 1732-40. <https://doi.org/10.1177/1352458512445941>
81. Tedeholm, H, J Lycke, B Skoog, V Lisovskaja, J Hillert, C Dahle, J Fagius, et al. «Time to Secondary Progression in Patients with Multiple Sclerosis Who Were Treated with First Generation Immunomodulating Drugs». *Multiple Sclerosis Journal* 19, n.º 6 (mayo de 2013): 765-74.  
<https://doi.org/10.1177/1352458512463764>].
82. Tintore, Mar, Georgina Arrambide, Susana Otero-Romero, Pere Carbonell-Mirabent, Jordi Río, Carmen Tur, Manuel Comabella, et al. «The Long-

- Term Outcomes of CIS Patients in the Barcelona Inception Cohort: Looking Back to Recognize Aggressive MS». *Multiple Sclerosis Journal* 26, n.º 13 (noviembre de 2020): 1658-69.  
<https://doi.org/10.1177/1352458519877810>
83. Castillo-Trivino, Tamara, Ellen M. Mowry, Alberto Gajofatto, Dorothee Chabas, Elizabeth Crabtree-Hartman, Bruce A. Cree, Douglas S. Goodin, et al. «Switching Multiple Sclerosis Patients with Breakthrough Disease to Second-Line Therapy». Editado por Joseph Najbauer. *PLoS ONE* 6, n.º 2 (3 de febrero de 2011): e16664.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016664>.
84. Giovannoni, Gavin, Helmut Butzkueven, Suhayl Dhib-Jalbut, Jeremy Hobart, Gisela Kobelt, George Pepper, Maria Pia Sormani, Christoph Thalheim, Anthony Traboulsee, y Timothy Vollmer. «Brain Health: Time Matters in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 9 (septiembre de 2016): S5-8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
85. He, Anna, Bernd Merkel, James William L Brown, Lana Zhovits Ryerson, Ilya Kister, Charles B Malpas, Sifat Sharmin, et al. «Timing of High-Efficacy Therapy for Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Cohort Study». *The Lancet Neurology* 19, n.º 4 (abril de 2020): 307-16.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
86. Fenu, G., L. Loreface, F. Frau, G.C. Coghe, M.G. Marrosu, y E. Cocco. «Induction and Escalation Therapies in Multiple Sclerosis». *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 14, n.º 1 (22 de mayo de 2015): 26-34.  
<https://doi.org/10.2174/1871523014666150504122220>.
87. Merkel, Bernd, Helmut Butzkueven, Anthony L. Traboulsee, Eva Havrdova, y Tomas Kalincik. «Timing of High-Efficacy Therapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review». *Autoimmunity Reviews* 16, n.º 6 (junio de 2017): 658-65. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.010>.
88. Lorscheider, Johannes, Katherine Buzzard, Vilija Jokubaitis, Tim Spelman, Eva Havrdova, Dana Horakova, Maria Trojano, et al. «Defining Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *Brain* 139, n.º 9 (septiembre de 2016): 2395-2405. <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>.
89. Thompson, Alan J, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, et al. «Diagnosis of

- Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria». *The Lancet Neurology* 17, n.º 2 (febrero de 2018): 162-73.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
90. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Miller, David, Frederik Barkhof, Xavier Montalban, Alan Thompson, y Massimo Filippi. «Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis, Part I: Natural History, Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis». *The Lancet Neurology* 4, n.º 5 (mayo de 2005): 281-88.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5).
91. Tintore, Mar, Àlex Rovira, Jordi Río, Susana Otero-Romero, Georgina Arrambide, Carmen Tur, Manuel Comabella, et al. «Defining High, Medium and Low Impact Prognostic Factors for Developing Multiple Sclerosis». *Brain* 138, n.º 7 (julio de 2015): 1863-74.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
92. Vuurst de Vries, Roos M. van der, Julia Y. Mescheriakova, Yu Yi M. Wong, Tessel F. Runia, Naghme Jafari, Johnny P. Samijn, Janet W. K. de Beukelaar, Beatrijs H. A. Wokke, Theodora A. M. Siepman, y Rogier Q. Hintzen. «Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome». *JAMA Neurology* 75, n.º 11 (1 de noviembre de 2018): 1392.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2160>.
93. Rovira, Àlex, Josephine Swanton, Mar Tintoré, Elena Huerga, Fredrick Barkhof, Massimo Filippi, Jette L. Frederiksen, et al. «A Single, Early Magnetic Resonance Imaging Study in the Diagnosis of Multiple Sclerosis». *Archives of Neurology* 66, n.º 5 (1 de mayo de 2009).  
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.49>.
94. Sombekke, M. H., M. P. Wattjes, L. J. Balk, J. M. Nielsen, H. Vrenken, B. M. J. Uitdehaag, C. H. Polman, y F. Barkhof. «Spinal Cord Lesions in Patients with Clinically Isolated Syndrome: A Powerful Tool in Diagnosis and Prognosis». *Neurology* 80, n.º 1 (1 de enero de 2013): 69-75.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1a67>.
95. Mandrioli, J., P. Sola, R. Bedin, M. Gambini, y E. Merelli. «A Multifactorial Prognostic Index in Multiple Sclerosis: Cerebrospinal Fluid IgM Oligoclonal Bands and Clinical Features to Predict the Evolution of the Disease».

- Journal of Neurology* 255, n.º 7 (julio de 2008): 1023-31.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-008-0827-5>.
96. Sindic, C.J.M., P. Monteyne, y E.C. Laterre. «Occurrence of Oligoclonal IgM Bands in the Cerebrospinal Fluid of Neurological Patients: An Immunoaffinity-Mediated Capillary Blot Study». *Journal of the Neurological Sciences* 124, n.º 2 (julio de 1994): 215-19.  
[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90329-8](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90329-8).
97. Kantarci, Orhun H., y Brian G. Weinshenker. «Natural History of Multiple Sclerosis». *Neurologic Clinics* 23, n.º 1 (febrero de 2005): 17-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2004.10.002>.
98. Sechi, Elia, Steven Messina, B Mark Keegan, Marina Buciu, Sean J Pittock, Orhun H Kantarci, Brian G Weinshenker, y Eoin P Flanagan. «Critical Spinal Cord Lesions Associate with Secondary Progressive Motor Impairment in Long-Standing MS: A Population-Based Case-Control Study». *Multiple Sclerosis Journal* 27, n.º 5 (abril de 2021): 667-73.  
<https://doi.org/10.1177/1352458520929192>.
99. Fisniku, L. K., P. A. Brex, D. R. Altmann, K. A. Miszkiel, C. E. Benton, R. Lanyon, A. J. Thompson, y D. H. Miller. «Disability and T2 MRI Lesions: A 20-Year Follow-up of Patients with Relapse Onset of Multiple Sclerosis». *Brain* 131, n.º 3 (7 de febrero de 2008): 808-17.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awm329>
100. Oh, J., E. S. Sotirchos, S. Saidha, A. Whetstone, M. Chen, S. D. Newsome, K. Zackowski, et al. «Relationships between Quantitative Spinal Cord MRI and Retinal Layers in Multiple Sclerosis». *Neurology* 84, n.º 7 (17 de febrero de 2015): 720-28.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001257>.
101. Jokubaitis, Vilija G., Tim Spelman, Tomas Kalincik, Johannes Lorscheider, Eva Havrdova, Dana Horakova, Pierre Duquette, et al. «Predictors of Long-Term Disability Accrual in Relapse-Onset Multiple Sclerosis: Predictors of MS Outcomes». *Annals of Neurology* 80, n.º 1 (julio de 2016): 89-100. <https://doi.org/10.1002/ana.24682>.
102. Kappos, Ludwig, Gilles Edan, Mark S. Freedman, Xavier Montalbán, Hans-Peter Hartung, Bernhard Hemmer, Edward J. Fox, et al. «The 11-Year Long-Term Follow-up Study from the Randomized BENEFIT

- CIS Trial». *Neurology* 87, n.º 10 (6 de septiembre de 2016): 978-87.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003078>.
103. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Bruce A. C. Cree, Pierre-Antoine Gourraud, Jorge R. Oksenberg, Carolyn Bevan, Elizabeth Crabtree-Hartman, Jeffrey M. Gelfand, et al. «Long-term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era». *Annals of Neurology* 80, n.º 4 (octubre de 2016): 499-510.  
<https://doi.org/10.1002/ana.24747>.
104. Koch, Marcus, Elaine Kingwell, Peter Rieckmann, y Helen Tremlett. «The Natural History of Secondary Progressive Multiple Sclerosis.» *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81, n.º 9 (septiembre de 2010): 1039-43. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.208173>
105. Shirani, Afsaneh, Yinshan Zhao, Mohammad Ehsanul Karim, Charity Evans, Elaine Kingwell, Mia L. van der Kop, Joel Oger, Paul Gustafson, John Petkau, y Helen Tremlett. «Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis». *JAMA* 308, n.º 3 (18 de julio de 2012).  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.7625>.
106. Cree, Bruce A. C., Pierre-Antoine Gourraud, Jorge R. Oksenberg, Carolyn Bevan, Elizabeth Crabtree-Hartman, Jeffrey M. Gelfand, Douglas S. Goodin, et al. «Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era.» *Annals of Neurology* 80, n.º 4 (octubre de 2016): 499-510. <https://doi.org/10.1002/ana.24747>.
107. Brown, J. William L., Alasdair Coles, Dana Horakova, Eva Havrdova, Guillermo Izquierdo, Alexandre Prat, Marc Girard, et al. «Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *JAMA* 321, n.º 2 (15 de enero de 2019): 175. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>.
108. Signori, Alessio, Fabio Gallo, Francesca Bovis, Nicolò Di Tullio, Ilaria Maietta, y Maria Pia Sormani. «Long-Term Impact of Interferon or Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 6 (marzo de 2016): 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.01.007>.
109. Zhang, T., A. Shirani, Y. Zhao, M. E. Karim, P. Gustafson, J. Petkau, C. Evans, et al. «Beta-Interferon Exposure and Onset of Secondary

- Progressive Multiple Sclerosis». *European Journal of Neurology* 22, n.º 6 (junio de 2015): 990-1000. <https://doi.org/10.1111/ene.12698>.]
110. Dobson, Ruth, Sreeram Ramagopalan, y Gavin Giovannoni. «The Effect of Gender in Clinically Isolated Syndrome (CIS): A Meta-Analysis». *Multiple Sclerosis Journal* 18, n.º 5 (mayo de 2012): 600-604. <https://doi.org/10.1177/1352458511426740>
111. Alroughani, R. A., S. Akhtar, S. F. Ahmed, y J. Y. Al-Hashel. «Clinical Predictors of Disease Progression in Multiple Sclerosis Patients with Relapsing Onset in a Nation-Wide Cohort». *International Journal of Neuroscience* 125, n.º 11 (2 de noviembre de 2015): 831-37. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.976641>.
112. Kolčava, Jan, Jan Kočica, Monika Hulová, Ladislav Dušek, Magda Horáková, Miloš Keřkovský, Jakub Stulík, et al. «Conversion of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis: A Prospective Study». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 44 (septiembre de 2020): 102262. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102262>.
113. Brex, Peter A., Olga Ciccarelli, Jonathon I. O’Riordan, Michael Sailer, Alan J. Thompson, y David H. Miller. «A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis». *New England Journal of Medicine* 346, n.º 3 (17 de enero de 2002): 158-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011341>
114. Kappos, Ludwig, David Moeri, Ernst Wilhelm Radue, Andreas Schoetzau, Kati Schweikert, Frederik Barkhof, David Miller, et al. «Predictive Value of Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Relapse Rate and Changes in Disability or Impairment in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis». *The Lancet* 353, n.º 9157 (marzo de 1999): 964-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03053-0).
115. Mostert, J. P., J. C. de Groot, G. S. M. Ramsaransing, M. W. Koch, y J. De Keyser. «Relationship between the Extent of T2 Lesions and the Onset of Secondary Progression in Multiple Sclerosis». *European Journal of Neurology* 14, n.º 11 (noviembre de 2007): 1210-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01915.x>
116. Brownlee, Wallace J, Dan R Altmann, Ferran Prados, Katherine A Miszkiel, Arman Eshaghi, Claudia A M Gandini Wheeler-Kingshott, Frederik Barkhof, y Olga Ciccarelli. «Early Imaging Predictors of Long-Term

- Outcomes in Relapse-Onset Multiple Sclerosis». *Brain* 142, n.º 8 (1 de agosto de 2019): 2276-87. <https://doi.org/10.1093/brain/awz156>.
117. Tintore, M., A. Rovira, G. Arrambide, R. Mitjana, J. Rio, C. Auger, C. Nos, et al. «Brainstem Lesions in Clinically Isolated Syndromes». *Neurology* 75, n.º 21 (23 de noviembre de 2010): 1933-38. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb26f>.
118. Arrambide, Georgina, Alex Rovira, Jaume Sastre-Garriga, Carmen Tur, Joaquín Castelló, Jordi Río, Angela Vidal-Jordana, et al. «Spinal Cord Lesions: A Modest Contributor to Diagnosis in Clinically Isolated Syndromes but a Relevant Prognostic Factor». *Multiple Sclerosis Journal* 24, n.º 3 (marzo de 2018): 301-12. <https://doi.org/10.1177/1352458517697830>.
119. Kearney, H., D. R. Altmann, R. S. Samson, M. C. Yiannakas, C. A. M. Wheeler-Kingshott, O. Ciccarelli, y D. H. Miller. «Cervical Cord Lesion Load Is Associated with Disability Independently from Atrophy in MS». *Neurology* 84, n.º 4 (27 de enero de 2015): 367-73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001186>.
120. Tintore, M., A. Rovira, J. Rio, C. Tur, R. Pelayo, C. Nos, N. Tellez, et al. «Do Oligoclonal Bands Add Information to MRI in First Attacks of Multiple Sclerosis?» *Neurology* 70, n.º Issue 13, Part 2 (25 de marzo de 2008): 1079-83. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6>.
121. Zeman, A Z, D Kidd, B N McLean, M A Kelly, D A Francis, D H Miller, B E Kendall, P Rudge, E J Thompson, y W I McDonald. «A Study of Oligoclonal Band Negative Multiple Sclerosis.» *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 60, n.º 1 (1 de enero de 1996): 27-30. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.1.27>.
122. Imrell, Kerstin, Eva Greiner, Jan Hillert, y Thomas Masterman. «HLA-DRB1\*15 and Cerebrospinal-Fluid-Specific Oligoclonal Immunoglobulin G Bands Lower Age at Attainment of Important Disease Milestones in Multiple Sclerosis». *Journal of Neuroimmunology* 210, n.º 1-2 (mayo de 2009): 128-30. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.03.005>.
123. Bosca, I., Lm Villar, F. Coret, Mj Magraner, M. Simó-Castelló, Jc Alvarez-Cermeño, y B. Casanova. «Response to Interferon in Multiple

- Sclerosis Is Related to Lipid-Specific Oligoclonal IgM Bands». *Multiple Sclerosis Journal* 16, n.º 7 (julio de 2010): 810-15.  
<https://doi.org/10.1177/1352458510371961>.
124. Villar, Luisa M., Jaime Masjuan, Pedro González-Porqué, José Plaza, María C. Sádaba, Ernesto Roldán, Alfredo Bootello, y José C. Alvarez-Cermeño. «Intrathecal IgM Synthesis Is a Prognostic Factor in Multiple Sclerosis: Intrathecal IgM in MS». *Annals of Neurology* 53, n.º 2 (febrero de 2003): 222-26. <https://doi.org/10.1002/ana.10441>.
125. Perini, P. «Intrathecal IgM Production at Clinical Onset Correlates with a More Severe Disease Course in Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, n.º 8 (18 de mayo de 2006): 953-55. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086116>.
126. Tilling, Kate, Michael Lawton, Neil Robertson, Helen Tremlett, Feng Zhu, Katharine Harding, Joel Oger, y Yoav Ben-Shlomo. «Modelling Disease Progression in Relapsing–Remitting Onset Multiple Sclerosis Using Multilevel Models Applied to Longitudinal Data from Two Natural History Cohorts and One Treated Cohort». *Health Technology Assessment* 20, n.º 81 (octubre de 2016): 1-48. <https://doi.org/10.3310/hta20810>.
127. Filippini, Graziella, Marinella Clerico, Omid Beiki, Miriam Mattoscio, Federico Piazza, Cinzia Del Giovane, Sten Fredrikson, Irene Tramacere, y Antonio Scalfari. «Treatment with Disease Modifying Drugs for People with a First Clinical Attack Suggestive of Multiple Sclerosis». En *Cochrane Database of Systematic Reviews*, editado por The Cochrane Collaboration, CD012200. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012200>.
128. Kuhle, J, G Disanto, R Dobson, R Adiutori, L Bianchi, J Topping, Jp Bestwick, et al. «Conversion from Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis: A Large Multicentre Study». *Multiple Sclerosis Journal* 21, n.º 8 (julio de 2015): 1013-24. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>.
129. Iaffaldano, Pietro, Giuseppe Lucisano, Francesco Patti, Vincenzo Brescia Morra, Giovanna De Luca, Alessandra Lugaresi, Mauro Zaffaroni, et al. «Transition to Secondary Progression in Relapsing-Onset Multiple Sclerosis: Definitions and Risk Factors». *Multiple Sclerosis Journal* 27, n.º 3 (marzo de 2021): 430-38. <https://doi.org/10.1177/1352458520974366>.

130. Lizak, Nathaniel, Charles B. Malpas, Sifat Sharmin, Eva Kubala Havrdova, Dana Horakova, Guillermo Izquierdo, Sara Eichau, et al. «Association of Sustained Immunotherapy With Disability Outcomes in Patients With Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *JAMA Neurology* 77, n.º 11 (1 de noviembre de 2020): 1398. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2453>.
131. Sorensen, Per Soelberg, Finn Sellebjerg, Hans-Peter Hartung, Xavier Montalban, Giancarlo Comi, y Mar Tintoré. «The Apparently Milder Course of Multiple Sclerosis: Changes in the Diagnostic Criteria, Therapy and Natural History». *Brain* 143, n.º 9 (1 de septiembre de 2020): 2637-52. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa145>.
132. Filippi, Massimo, Paolo Preziosa, Alessandro Meani, Olga Ciccarelli, Sarlota Mesaros, Alex Rovira, Jette Frederiksen, et al. «Prediction of a Multiple Sclerosis Diagnosis in Patients with Clinically Isolated Syndrome Using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald Criteria: A Retrospective Study». *The Lancet Neurology* 17, n.º 2 (febrero de 2018): 133-42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30469-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30469-6).
133. Koch, Marcus W., Jop Mostert, Jamie Greenfield, Wei-Qiao Liu, y Luanne Metz. «Gadolinium Enhancement on Cranial MRI in Multiple Sclerosis Is Age Dependent». *Journal of Neurology* 267, n.º 9 (septiembre de 2020): 2619-24. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09895-0>.
134. Portaccio, Emilio, Angelo Bellinva, Mattia Fonderico, Luisa Pastò, Lorenzo Razzolini, Rocco Totaro, Daniele Spitaleri, et al. «Progression Is Independent of Relapse Activity in Early Multiple Sclerosis: A Real-Life Cohort Study». *Brain*, 24 de marzo de 2022, awac111. <https://doi.org/10.1093/brain/awac111>.
135. Iacobaeus, Ellen, Georgina Arrambide, Maria Pia Amato, Tobias Derfuss, Sandra Vukusic, Bernhard Hemmer, Mar Tintore, et al. «Aggressive Multiple Sclerosis (1): Towards a Definition of the Phenotype». *Multiple Sclerosis Journal* 26, n.º 9 (agosto de 2020): 1031-44. <https://doi.org/10.1177/1352458520925369>.
136. Sanai, Shaik Ahmed, Vasu Saini, Ralph HB Benedict, Robert Zivadinov, Barbara E Teter, Murali Ramanathan, y Bianca Weinstock-Guttman. «Aging and Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 22, n.º 6 (mayo de 2016): 717-25. <https://doi.org/10.1177/1352458516634871>.

137. Bjornevik, Kjetil, Marianna Cortese, Brian C. Healy, Jens Kuhle, Michael J. Mina, Yumei Leng, Stephen J. Elledge, et al. «Longitudinal Analysis Reveals High Prevalence of Epstein-Barr Virus Associated with Multiple Sclerosis». *Science* 375, n.º 6578 (21 de enero de 2022): 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.
138. Lehmann-Horn, Klaus, Helena C. Kronsbein, y Martin S. Weber. «Targeting B Cells in the Treatment of Multiple Sclerosis: Recent Advances and Remaining Challenges». *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 6, n.º 3 (mayo de 2013): 161-73. <https://doi.org/10.1177/1756285612474333>.
139. Simonsen, Cecilia Smith, Heidi Øyen Flemmen, Line Broch, Cathrine Brunborg, Pål Berg-Hansen, Stine Marit Moen, y Elisabeth Gulowsen Celius. «Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry». *Frontiers in Neurology* 12 (17 de junio de 2021): 693017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.693017>.

## 9. ANEXOS

### Anexo I: Criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de EM

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta †)	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RNM
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM§ o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR¶
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM Y Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM§ O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR¶

Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es esclerosis múltiple. Si se sospecha esclerosis múltiple en virtud de un síndrome clínicamente aislado, pero los criterios McDonald 2017 no se cumplen por completo, el diagnóstico es esclerosis múltiple posible. Si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explica mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es esclerosis múltiple.

\* No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación en espacio y tiempo. Sin embargo, a menos que la RNM no sea posible, se debe obtener una RNM cerebral en todos los pacientes en quienes se está considerando el diagnóstico de esclerosis múltiple. Además, se debe considerar el examen de RNM o LCR de la médula espinal en pacientes con evidencia clínica y de RNM insuficiente que apoyan la esclerosis múltiple, con una presentación que no sea un síndrome clínico típico aislado, o con características atípicas. Si las imágenes u otras pruebas (por ejemplo, LCR) son negativas, se debe tener precaución antes de hacer un diagnóstico de esclerosis múltiple, y se deben considerar diagnósticos alternativos.

† El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos de dos ataques es más seguro. La evidencia histórica razonable de un ataque pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y características de evolución para un ataque desmielinizante inflamatorio previo; al menos un ataque, sin embargo, debe ser respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución.

§ Los criterios de RNM para diseminación en espacio y tiempo son:

- La diseminación en el espacio se puede demostrar por una o más lesiones hiperintensas en T2 que son características de la esclerosis múltiple en dos o más de cuatro áreas del SNC: región periventricular, cortical o yuxtacortical e infratentorial, y la médula espinal
- La diseminación en el tiempo se puede demostrar mediante la presencia simultánea de lesiones reforzadas con gadolinio y no reforzadas\* en cualquier momento o mediante una nueva lesión hiperintensa en T2 o reforzada con gadolinio en la RNM de seguimiento, con referencia a una exploración basal, independientemente de el momento de la RNM de referencia

¶ La presencia de bandas oligoclonales específicas de LCR no demuestra la diseminación a tiempo per se, pero puede sustituir el requisito de demostración de esta medida

## Anexo II: Escala expandida de discapacidad de Kurtzke (EDSS)

<u>SISTEMAS FUNCIONALES</u>	Función sensitiva	Función visual
<p><b>Función piramidal</b></p> <p>0.Normal</p> <p>1.Signos anormales sin discapacidad</p> <p>2.Discapacidad mínima</p> <p>3.Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave</p> <p>4.Paraparesia o hemiparesia grave, cuadriparesia moderada o monoplejía</p> <p>5.Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia grave</p> <p>6.Cuadriplejía</p> <p>V.Desconocida</p> <p><b>Función cerebelosa</b></p> <p>0.Normal</p> <p>1.Signos anormales sin discapacidad</p> <p>2.Ataxia leve</p> <p>3.Ataxia de tronco moderada o ataxia de extremidades</p> <p>4.Ataxia grave, todas las extremidades</p> <p>5.Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia</p> <p>V.Desconocida</p> <p>X.Se utiliza después del número cuando la debilidad (grado 3 o mayor en piramidal) interfiere en la evaluación</p> <p><b>Función de tronco cerebral</b></p> <p>0.Normal</p> <p>1.Signos solamente</p> <p>2.Nistagmo moderado u otra discapacidad leve</p> <p>3.Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada en otros pares craneales</p> <p>4.Disartria marcada u otra discapacidad marcada</p> <p>5.Incapacidad para tragar o hablar</p> <p>V.Desconocida</p>	<p>0.Normal</p> <p>1.Disminución sólo de la sensibilidad vibratoria o grafestesia, en 1 o 2 miembros</p> <p>2.Disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional: y/o disminución moderada de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o sólo de la vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.</p> <p>3.Disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional, y/o pérdida de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o disminución leve de la táctil o dolorosa y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 miembros</p> <p>4.Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa o pérdida de la propioceptiva, sola o combinada, en 1 o 2 miembros; o disminución moderada en táctil y dolorosa y/o grave disminución de la propioceptiva en más de 2 miembros</p> <p>5.Pérdida de la sensibilidad en 1 o 2 miembros; o disminución moderada de la táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción para la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza</p> <p>6.Pérdida de sensibilidad por debajo de la cabeza</p> <p>V.Desconocida</p> <p><b>Función esfinteriana</b></p> <p>0.Normal</p> <p>1.Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria leve</p> <p>2.Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria o fecal moderada, o incontinencia urinaria infrecuente</p> <p>3.Incontinencia urinaria frecuente</p> <p>4.Necesidad de sondaje prácticamente constante</p> <p>5.Pérdida de función vesical</p> <p>6.Pérdida de función vesical e intestinal</p> <p>V.Desconocida</p>	<p>0.Normal</p> <p>1.Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30</p> <p>2.El peor ojo con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59</p> <p>3.El peor ojo con gran escotoma o disminución moderada del campo visual, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99</p> <p>4.El peor ojo con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 3 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p> <p>5.El peor ojo con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p> <p>6.Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menor</p> <p>V.Desconocida</p> <p>X.Se añade a los grados 0 a 6 por presencia de palidez temporal</p> <p><b>Función cerebral o mental</b></p> <p>0.Normal</p> <p>1.Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación de la EDSS)</p> <p>2.Leve alteración de la cognición</p> <p>3.Moderada alteración de la cognición</p> <p>4.Marcada alteración de la cognición (síndrome cerebral crónico-moderado)</p> <p>5.Demencia o síndrome cerebral crónico-grave</p> <p>V.Desconocida</p>

EDSS	Definición
0	Examen neurológico normal (todos los SF grado 0, se acepta grado 1 en cerebral)
1,0	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en 1 SF (grado 1 en cualquier función excepto SF cerebral)
1,5	Ninguna discapacidad. Signos mínimos en más de 1 SF (más de 1 grado 1, exceptuando SF cerebral)
2,0	Discapacidad mínima en 1 SF (1 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
2,5	Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF grado 2, el resto grados 0 o 1)
3,0	Discapacidad moderada en 1 SF (1 SF grado 3, el resto grados 0 o 1) o discapacidad leve en 3 o 4 SF (3 o 4 SF grado 2, el resto 0 o 1), pero el paciente es completamente ambulatorio
3,5	Completamente ambulatorio pero con discapacidad moderada en un SF (1 grado 3) y 1 o 2 SF grado 2; o 2 SF grado 3; o 5 grados 2 (el resto 0 o 1)
4,0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo unas 12 horas al día a pesar de una discapacidad relativamente grave que consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 500 metros.
4,5	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo una gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede tener algunas limitaciones para una actividad plena o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave que generalmente consiste en 1 SF grado 4 (el resto 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los puntos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda ni descanso unos 300 metros.
5,0	Camina sin ayuda ni descanso unos 200 metros; discapacidad suficientemente grave para alterar las actividades diarias (por ejemplo, trabajar un día completo sin medidas especiales). Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
5,5	Camina sin ayuda ni descanso unos 100 metros; discapacidad suficientemente grave para impedir las actividades diarias. Generalmente equivale a 1 SF grado 5 solo, el resto 0 o 1; o combinaciones de grados menores que exceden las especificaciones del grado 4,0
6,0	Requiere ayuda intermitente o unilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+

6,5	Requiere ayuda bilateral constante (bastón, muleta u otra ayuda) para caminar unos 20 metros sin descanso. Las equivalencias habituales en SF son combinaciones con más de 2 SF grado 3+
7,0	Incapaz de caminar más de 5 metros incluso con ayuda, limitado a silla de ruedas; se propulsa sin ayuda en una silla de ruedas estándar y realiza las transferencias solo; activo unas 12 horas al día. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+; muy raramente, grado 5 en piramidal de forma aislada
7,5	Incapaz de caminar más de unos pocos pasos, limitado a silla de ruedas, puede requerir ayuda para las transferencias, se desplaza solo pero no puede desplazarse en una silla estándar un día completo; puede requerir una silla con motor. Los SF equivalentes son combinaciones con más de 1 SF grado 4+
8,0	Básicamente limitado a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de autocuidado; generalmente mantiene el uso efectivo de los brazos. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas
8,5	Básicamente limitado a la cama gran parte del día, tiene cierto uso efectivo de los brazos, conserva algunas funciones de autocuidado. Los SF equivalentes habituales son co
9,0	Paciente encamado incapacitado, puede comunicarse y comer. Los SF equivalentes habitualmente son combinaciones, sobre todo grado 4+
9,5	Paciente encamado incapacitado, incapaz de comunicarse de forma efectiva o comer/tragar. Los SF equivalentes habituales son combinaciones, casi todos grado 4+
10	Muerte debida a EM



### Anexo III: Comunicaciones a congresos y publicaciones derivadas de esta tesis

- Comunicación oral:  
Laura Lacruz, Sara Carratalà, Francisco Gascón, Carmen Alcalá, Maria Carcelen, Jose Andrés Dominguez, Emmanuel Cañizares, Javier Mallada, Laura Gabaldon, Carlos Quintanilla-Bordás, Sara Gil-Perotín, Francisco Pérez-Miralles, Bonaventura Casanova. “Cervical spinal cord T2 lesions independently predict early conversion to secondary progressive multiple sclerosis: a longitudinal 10-year study” at the digital *37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2021) 13 – 15 October 2021*
  
- Eposter:  
Laura Lacruz, Carmen Alcalá, Francisco Gascón, Sara Carratalá, Carlos Quintanilla-Bordás, Maria Teresa Sanz, María Carcelén-Gadea, Javier Mallada, Juan Carreres, Laura Gabaldon, Jose Andrés Dominguez, Emmanuel Cañizares, Laura Cubas, Raquel Gasque, Juan Castillo, Francisco Perez-Miralles, Bonaventura Casanova. “Oligoclonal M bands is a risk factor to early secondary progressive multiple sclerosis from a clinically isolated syndrome. A 12 years follow-up study” *ECTRIMS 2022 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis held in Amsterdam, The Netherlands 26 – 28 October 2022*.
  
- Publicación:  
Alcalá Vicente, Carmen, Laura Lacruz, Francisco Gascón, Sara Carratalà, Carlos Quintanilla-Bordás, Maria T. Sanz, María Carcelén-Gadea, et al. «Oligoclonal M bands and cervical spinal cord lesions predict early secondary progressive multiple sclerosis». *Frontiers in Neurology* 13 (28 de octubre de 2022): 991596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.991596>.



**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON  
MEDICAMENTOS**

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **6 de junio de 2017**, el Proyecto de Tesis:

Título: **“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO DE POSIBLE ORIGEN DESMIELINIZANTE.”**

Nº de registro: **2017/0230**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Director de la Tesis el/la **Dr. / Dra. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH** del servicio/unidad/grupo de investigación de **NEUROLOGÍA**, y el **DOCTORANDO D./ Dña. LAURA LACRUZ BALLESTER**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 6 de junio de 2017



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos