

REVISTA ESPAÑOLA DE

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La RM en la clínica hoy y mañana

B. Casanova i Estruch

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Aplicación de un nuevo método de detección de bandas oligoclonales en el estudio del síndrome neurológico aislado

M. Díaz-Sánchez*, L. M. Villar**, N. García-Barragán*, M. Espiño**,
M. C. Sádaba**, J. C. Álvarez-Cermeño*, J. Masjuan*

**Servicio de Neurología. **Servicio de Inmunología.*

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Fatiga en esclerosis múltiple

M. D. Páramo Camino, G. Izquierdo Ayuso

Unidad de Esclerosis Múltiple (Neuroinvest). Servicio de Neurología.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

AGENDA DE CONGRESOS

Volumen I - Nº 5 - Diciembre de 2007

EDITA:

 **Línea**
de Comunicación

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

Óscar Fernández Fernández
Director Instituto Neurociencias Clínicas
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Comité de redacción:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	<i>Madrid</i>	Xavier Montalbán Gairin	<i>Barcelona</i>
Txomin Arbizu Urdain	<i>Barcelona</i>	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	<i>San Sebastián</i>
Rafael Arroyo González	<i>Madrid</i>	Jose María Prieto González	<i>Santiago de Compostela</i>
Marina Bujanda	<i>Navarra</i>	Alfredo Rodríguez Antigüedad	<i>Basurto (Vizcaya)</i>
Francisco Coret Ferrer	<i>Valencia</i>	Albert Saiz Hinarejos	<i>Barcelona</i>
J. A. García-Merino	<i>Madrid</i>	Alberto Tuñón Álvarez	<i>Oviedo</i>
Miguel Ángel Hernández Pérez	<i>Sta. Cruz de Tenerife</i>	Clara de Andrés de Frutos	<i>Madrid</i>
Carlos Hernández Lahoz	<i>Oviedo</i>	Purificación de Castro Lorenzo	<i>Pamplona</i>
Guillermo Izquierdo Ayuso	<i>Sevilla</i>	Jordi Matías-Guiu Guía	<i>Madrid</i>

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	<i>Getafe (Madrid)</i>	Miguel Guerrero Fernández	<i>Granada</i>
Carmen Arnal García	<i>Granada</i>	Jose M ^o Gutiérrez García	<i>Valladolid</i>
Jose Ramón Ara Callizo	<i>Zaragoza</i>	Cristina Iñiguez Martínez	<i>Zaragoza</i>
Joaquín Argente Alcalá	<i>Cádiz</i>	Francisco Lacruz	<i>Navarra</i>
Manuel Arias Gómez	<i>S. de Compostela</i>	José Meca Lallana	<i>Murcia</i>
Julián Benito	<i>Móstoles (Madrid)</i>	Celia Oreja Guevara	<i>Madrid</i>
Wadih Bowakin Dib	<i>Valladolid</i>	Ángel Pérez Sempere	<i>Alicante</i>
Luis Brieva Ruíz	<i>Lleida</i>	Cristina Ramo Tello	<i>Badalona</i>
Inma Bonaventura Ibars	<i>Tarrasa (Barcelona)</i>	Jordi Río Izquierdo	<i>Barcelona</i>
Carmen Durán Herrera	<i>Badajoz</i>	Elena Rodríguez García	<i>Madrid</i>
Joaquín Escudero Torrella	<i>Valencia</i>	Jesús Romero López	<i>Vigo</i>
Ricardo Fernández Bolaños	<i>Sevilla</i>	Jaume Roquer González	<i>Barcelona</i>
Dionisio Fernández Uría	<i>Asturias</i>	Fernando Sánchez López	<i>Córdoba</i>
Jesús Foronda Benoga	<i>Jaén</i>	Mar Tintoré Subirana	<i>Barcelona</i>
Pedro García Ruíz-Espiga	<i>Madrid</i>	Antonio Uclés	<i>Sevilla</i>
Juan Carlos García-Manco	<i>Bilbao</i>	Antonio Yusta Izquierdo	<i>Guadalajara</i>
María Pilar Granés Ibáñez	<i>Lérida</i>	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	<i>Almería</i>	Imirizaldu	<i>Bilbao</i>

EDITA:
 Línea
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1^o Dcha.
28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32
Fax: 91 411 01 46
E-mail:
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2007

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**
Volumen I - Nº 5 - Diciembre de 2007

La RM en la clínica hoy y mañana

B. Casanova i Estruch

*Servicio de Neurología.
Hospital Universitario La Fe.
Valencia.*

5

Aplicación de un nuevo método de detección de bandas oligoclonales en el estudio del síndrome neurológico aislado

M. Díaz-Sánchez*, L. M. Villar**, N. García-Barragán*, M. Espiño**,
M. C. Sádaba**, J. C. Álvarez-Cermeño*, J. Masjuan*

**Servicio de Neurología. **Servicio de Inmunología.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

13

Fatiga en esclerosis múltiple

M. D. Páramo Camino, G. Izquierdo Ayuso

*Unidad de Esclerosis Múltiple (Neuroinvest). Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.*

19

Novedades bibliográficas

Dra. Ana M^a Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Málaga.*

28

Agenda de congresos

33

Normas de publicación

34

La RM en la clínica hoy y mañana

B. CASANOVA I ESTRUCH
 Servicio de Neurología.
 Hospital Universitario La Fe.
 Valencia.

RESUMEN. La RM se ha convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha de padecer un proceso desmielinizante. Las técnicas convencionales han dado un impulso al diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM), pero el rendimiento de dichas técnicas convencionales dista mucho de ser óptimo, dada la rigidez del sistema y la nula implantación de técnicas de post-proceso. De la misma forma, el uso de nuevas técnicas de imagen aplicadas de forma rutinaria a los pacientes es, aún hoy, un objetivo que se ve lejano. En el presente trabajo revisaré cómo obtener un mejor rendimiento a las técnicas convencionales, y cómo puede evolucionar en un futuro próximo el uso de la RM en la clínica diaria.

Palabras clave: esclerosis múltiple, resonancia magnética, síndrome clínico aislado, esclerosis múltiple primaria progresiva.

SUMMARY. The MR is a main tool in the diagnosis and the follow-up of patients under suspicion of suffering from a demyelinated process. The common MR techniques hold on the diagnosis of multiple sclerosis (MS), but the yield of these conventional techniques is suboptimal, because the rigid system and the no implantation of post processing software. At time, the uses of the new techniques in monitoring patients are a distant objective. In the current work, I review how to improve the yielding of the conventional MR, and how can evolve in the near future the use of the MR in the settings of the daily clinic.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance, clinical isolated syndrome, primary progressive multiple sclerosis.

La RM es una potente herramienta que nos permite acceder *in vivo* a las alteraciones patológicas que están ocurriendo en una persona. Desde su introducción se ha generalizado su uso en la clínica, de forma muy especial en la neurología y particularmente en el estudio de las enfermedades desmielinizantes, ya que hasta la llegada de la RM no se había podido “ver” *in vivo* la lesión causante de la enfermedad¹.

En la actualidad, la RM está plenamente integrada como herramienta diagnóstica dentro de los criterios revisados de McDonald², así como en el diagnóstico diferencial de los procesos desmielinizantes entre sí y con otras entidades que pueden simularlos³. Pero cabe preguntarse si estamos utilizando en la clínica actual todo el potencial que dicha técnica nos ofrece. Para poder responder a esta pregunta, hemos de definir cuáles son los retos actuales y futuros a los que nos enfrentamos ante un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante, concretamente con Esclerosis Múltiple (EM).

Mientras la EM era una enfermedad huérfana de tratamiento, el manejo se reducía a tratar los brotes y asistir a los síntomas que iban surgiendo. Hoy en día, disponemos de tratamientos específicos que han demostrado su utilidad tanto en la reducción de brotes como en la disminución de la progresión de la discapacidad⁴. Además, disponemos no de un único tratamiento, sino de varios tratamientos con diferente potencia y diferente espectro de seguridad, por lo

que se hace imprescindible determinar qué paciente está respondiendo a un tratamiento y cuál no. Esta necesidad se hace más perentoria si ponemos en la perspectiva adecuada la utilidad de los tratamientos y su efecto real en la enfermedad.

La EM se desarrolla en torno a dos fenómenos parcialmente disociados: la inflamación aguda, que tiene su expresión clínica en los brotes, y la progresión de la discapacidad⁵. Finalmente hemos de considerar que los tratamientos aprobados para la EM actúan a nivel de brotes, y sólo de forma secundaria se busca un efecto sobre la progresión de la discapacidad. A pesar de ello, existen evidencias que vienen a demostrar que una actuación precoz sobre los brotes disminuye la progresión de la discapacidad⁶; así, conforme se ha avanzado el momento de la introducción de un tratamiento, mejor han sido los resultados tanto en cuanto a los brotes como a la progresión de la discapacidad. Igualmente cabe esperar que aquellos pacientes que ya están recibiendo un tratamiento se beneficien de un diagnóstico precoz de falta de respuesta a un tratamiento determinado, y el consiguiente cambio a un tratamiento más eficaz.

Pero ni la aproximación clínica ni la presencia de marcadores biológicos nos permite, a día de hoy, seleccionar los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento, ni determinar de forma precoz la respuesta al mismo. Desde esta perspectiva es donde adquieren sentido los retos actuales en la EM, que son: el diag-

nóstico precoz, la determinación del pronóstico y la determinación de la respuesta al tratamiento.

En cuanto al uso de la RM en un futuro próximo, hemos de verlo en función de dos parámetros: las limitaciones de las técnicas actuales y la necesidad de trasladar a la clínica los avances derivados de un mejor conocimiento de la patología, la patogenia y la clínica de la enfermedad. En este sentido analizaremos cómo las nuevas técnicas de imagen pueden ayudarnos a superar algunas de las limitaciones que tenemos en la actualidad.

□ La RM en la clínica actual

Diagnóstico precoz y diagnóstico diferencial

Criterios diagnósticos de EM basados en la RM

Se han utilizado diversos criterios para el diagnóstico de la EM por RM, desde los criterios de Paty⁷, publicados en 1988, basados en el número de lesiones, pasando por los criterios de Fazekas⁸, donde ya se introducen criterios de localización y tamaño de lesiones, y lo que es más importante aporta la sensibilidad diagnóstica en función de la edad, de forma que señala que los criterios de RM que él propone, y por extensión deberían tenerse en cuenta en todos los estudios, pierden sensibilidad y especificidad en personas mayores de 50 años; para llegar, finalmente, a los criterios de Barkhof⁹, revisados por Tintoré *et al.*¹⁰, donde se valora el riesgo de sufrir una EM en función del número de criterios que cumpla un paciente.

Hay que señalar que la aplicación de los criterios, sean cuales sean éstos, no son un proceso automático de asignación de riesgo y hay que valorarlos en el contexto clínico, ya que existen procesos que dan lugar a imágenes similares y que habrá que tener en cuenta. Así, más del 50% de personas mayores de 50 años presentan lesiones de tipo desmielinizantes inespecíficas en la RM, así como personas más jóvenes pero con factores de riesgo vascular; igualmente, las vasculitis del SNC, como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido, dan lugar a lesiones similares.

Enfermedades infecciosas e inflamatorias como la enfermedad de Lyme o la neurosarcoidosis pueden, asimismo, dar lugar a lesiones indistinguibles de la EM.

También las leucodistrofias, enfermedades tóxico-metabólicas, y finalmente los tumores del SNC, pueden originar lesiones en todo similares a las de EM. Así pues, el diagnóstico de la EM no debe ser nunca por RM, y esta técnica debe ponerse en el contexto clínico adecuado para obtener un rendimiento real de la misma.

La RM en el diagnóstico del síndrome clínico aislado (SCA)

El síndrome clínico aislado (SCA) se define como la aparición de un síntoma presumiblemente debido a un proceso desmielinizante¹¹. Se incluye clásicamente en esta categoría diagnóstica la neuritis óptica, los síndromes de tronco del encéfalo y la mielitis transversa, aunque recientemente se han ampliado a los síndromes hemisensitivos puros y los síndromes motores puros. Como datos añadidos de interés están la edad de aparición, entre 18 y 50 años, y no disponer de una explicación mejor para su diagnóstico.

En este contexto, la RM adquiere un valor central en el diagnóstico diferencial ya que permite diferenciar el SCA de otros procesos como tumores y enfermedades cerebrovasculares o infecciosas; y a la vez hay que señalar que hasta un 41% de pacientes con un SCA no van a cumplir ni los criterios de Paty ni los de Fazekas, y un 37% no cumplirán ninguno de los criterios propuestos por Barkhof; pese a ello un 7% se convertirán en EMCD¹², por lo que una RM no típica de EM en un SCA no determina la ausencia de una EM. Los parámetros de RM que nos permiten sospechar que estamos ante una SCA de origen desmielinizantes son la presencia de lesiones típicas desmielinizantes, así como la constatación de lesiones en diferentes estadios evolutivos (lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 y captación de gadolinio).

La RM en el diagnóstico de la EM clásica.

Aplicación de la RM en los criterios modificados de McDonald para el diagnóstico de la EM

La EM clásica se define por la diseminación espacial y temporal de la afectación del sistema nervioso central, y en el ámbito clínico no requiere más criterio que el diagnóstico realizado por un neurólogo con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. No obstante, y con el fin de homogeneizar criterios de tratamiento y en ensayos clínicos, se han desarrollado varios criterios, siendo todavía en la actualidad los criterios de Poser¹³ los que cuentan con un mayor consenso y suponen el patrón oro en el diagnóstico de la EM.

En el año 2001, un panel de expertos propuso unos nuevos criterios basados fundamentalmente en la aplicación de la RM en el diagnóstico de la EM, los criterios de McDonald¹⁴, que tras las aportaciones de Dalton *et al.*¹⁵ y Tintoré *et al.*¹⁰ han sido recientemente revisados². En estos criterios la RM tiene un papel fundamental; así, permite el diagnóstico de diseminación espacial y temporal.

En el caso de que un paciente haya tenido 2 brotes (diseminación temporal) y tenga evidencia clínica de una única lesión, la diseminación espacial viene

dada por cumplir 3 de 4 criterios de Barkhof o tener 2 lesiones en T2 y presencia de bandas oligoclonales en el LCR.

En el caso de que el paciente haya tenido 1 brote y evidencia clínica de dos o más lesiones (diseminación espacial) se requiere una nueva RM con una lesión captante de gadolinio 3 meses después o bien una nueva lesión en T2 en cualquier momento 30 días después de haber sufrido el brote (diseminación temporal).

Por último, en el caso de un SCA (un brote y evidencia de una lesión clínica) se requiere uno de los dos criterios de RM de diseminación espacial (cumplir 3 de 4 criterios de Barkhof o 2 lesiones en T2 y presencia de bandas oligoclonales) y los criterios de diseminación temporal.

La RM en el diagnóstico de la EM primaria progresiva

El diagnóstico de la EMPP, a diferencia de las formas a brotes se sustenta en la demostración de una progresión sostenida de la discapacidad neurológica durante al menos un año, sin que existan mejores explicaciones para la misma y en ausencia de antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. La RM es fundamental para descartar patologías asociadas como pueden ser tumores primarios o metastásicos, malformaciones vasculares o síndromes compresivos de origen osteoarticular. Igualmente, el diagnóstico de EMPP se realiza al igual que la EMRR con criterios clínicos, habiéndose elaborado criterios consensuados para homogeneizar las muestras de cara a estudios clínicos. Entre estos criterios caben destacar los criterios de Thompson¹⁶ y los de McDonald²; en ambos casos la RM ofrece información respecto a la diseminación espacial del proceso, dado que la diseminación temporal está en la propia definición de la enfermedad.

Así, los criterios de Thompson dividen los pacientes en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de bandas oligoclonales, de forma que sólo se alcanza la categoría de EMPP definida en caso de BOG +, además de introducir la RM, destacando diferentes niveles de evidencia; así, los autores de estos criterios consideran una RM + si existen más de 9 lesiones supratentoriales, o 2 lesiones separadas en la RM medular, o entre 4 y 8 lesiones cerebrales y una medular.

En caso de un síndrome cerebeloso progresivo con una RM medular normal se requerirá la presencia de 3 lesiones en la RM cerebral para establecer el diagnóstico. Cualquier otro hallazgo en RM, como por ejemplo una lesión desmielinizante única que abarcase más de 2 cuerpos vertebrales, debería considerarse como una RM equívoca. En cualquier caso, mediante la aplicación de estos criterios una RM + con ausencia de BOG sólo alcanza la categoría

de EMPP probable, mientras que el diagnóstico de EMPP definida requiere la presencia de BOG y una RM +.

Estos criterios han sido realmente poco aplicados en la práctica clínica, y en la actualidad se han propuesto, dentro del panel de criterios revisados de McDonald, unos criterios específicos para la EMPP, en los que además de requerirse la progresión sostenida durante al menos un año, la RM entra de lleno en 2 de los 3 criterios adicionales que se requieren para el diagnóstico; así, una RM se considera positiva si presenta 9 lesiones o más a nivel cerebral, o 4 lesiones más una alteración de los potenciales visuales evocados, o 2 lesiones focales en la RM medular.

Diagnóstico por RM de las formas atípicas de EM

Bajo el epígrafe de formas atípicas de EM se encuadran los procesos de origen inflamatorio desmielinizante que de forma aguda o subaguda afectan al sistema nervioso central, incluyendo la Encefalomyelitis Aguda Diseminada, la Enfermedad de Marburg, la Enfermedad de Schilder, la esclerosis concéntrica de Baló y las formas pseudotumorales de EM¹⁷.

La EAD es un proceso monofásico, salvo raras excepciones, donde la RM aporta datos de incuestionable valor; así, un estudio único con administración de gadolinio mostrará en caso de una EAD todas las lesiones captando a la vez, y en estudios longitudinales sin administración de gadolinio lo característico de la EAD es la desaparición paulatina de las lesiones y la no aparición de nuevas lesiones, cosa que sí ocurre en la EM¹⁸.

En cuanto a la variante aguda de EM (Marburg) no existe en absoluto un patrón definido de afectación por RM; de acuerdo con los pocos casos existentes descritos los hallazgos van desde lesiones confluentes muy destructivas (hipointensas en T1), captantes de forma homogénea de gadolinio¹⁹ a lesiones múltiples diseminadas que afectan a la sustancia blanca, la corteza y la unión corticomedular, así como a la médula; el diagnóstico radiológico puede ser indistinguible de la EAD, siendo necesaria la determinación de BOG en LCR como apoyo al diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Las formas subagudas graves de EM, entre las que se encuentran la Enfermedad de Schilder²⁰ y la ECB²¹, tienen patrones radiológicos que permiten sospechar estos procesos. Así, la enfermedad de Schilder se caracteriza por presentar lesiones grandes hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin efectos de masa y con escasa captación de gadolinio en la periferia de la lesión en caso de existir. Estas características hacen que el diagnóstico sea difícil no con la EM clásico sino con la leucoencefalopatía multifocal progresiva o la adrenoleucodistrofia. Mientras que

la ECB se caracteriza por lesiones grandes únicas o múltiples con aspecto de cebolla, y cuyo estudio por espectroscopia muestra bandas donde existe un descenso de n-acetyl-aspartato frente a otras que muestran un contenido normal de NAA²².

Finalmente, las formas pseudotumorales de EM, su aspecto por RM convencional puede ser en todo similar a un tumor, pero en este caso la espectroscopia nos dará datos claros de afectación desmielinizante como la disminución de NAA, común a los tumores, pero el aumento de colina y sobre todo de macromoléculas, en este sentido habrá que tener en cuenta que para poder medir las macromolécula en MRS se deberá obtener un espectro más amplio, ya que aparecen a la derecha del pico de NAA, no obteniéndose con los espectros que se usan de forma habitual²³.

Valor pronóstico de la RM en la EM

Bajo el epígrafe de pronóstico de la EM hemos de encuadrar tres posibles escenarios de relevancia para el clínico: 1) El pronóstico de que un paciente con un SCA desarrolle una EM definida bien por criterios de McDonald, bien por criterios de Poser; 2) El pronóstico de sufrir una nueva recaída en un paciente que está estable; 3) El pronóstico en cuanto a la discapacidad futura.

Aplicación de la RM para predecir el paso a una EM definida por Poser o McDonald

La presencia únicamente de lesiones en T2 en una RM basal tiene poca especificidad para el diagnóstico de EM clínicamente definida; así, en el reciente ensayo publicado del valor del betaferon en la conversión a EMCD tras un SCA²⁴, cuando analizamos el grupo placebo (n=176), el número de lesiones medio en la RM basal fue de 17, y 123 pacientes tenían 9 lesiones o más, tras dos años de seguimiento se habían convertido a EMCD un 45%.

En un trabajo reciente publicado por Tintoré *et al.*²⁵, donde se ha analizado el valor de una RM basal en la capacidad de predecir una EMCD o una EM por McDonald a los 5 años, se han medido tanto el número de lesiones como los criterios de Barkhof en la primera RM, y así tras 5 años de un SCA pacientes con 10 o más lesiones pasaron a ser EMCD en un 73% de casos y a un 82,5% a una EM, mientras que cuando se aplicaron los criterios de Barkhof, los pacientes que cumplían 3 ó 4 criterios pasaron a EMCD en un 61%, y a un 86,9 de EM.

Valor pronóstico de la RM para predecir un brote de EM

Existen ciertamente pocos estudios que se hayan planteado este objetivo; entre los diferentes tra-

bajos parece haber un acuerdo en cuanto a que el único factor que predice la aparición de un brote es la presencia de una lesión captante de gadolinio; así, en un trabajo prospectivo con 68 pacientes, de 33 pacientes que no tenían CEL, el 39% presentaron un brote durante los 6 meses de seguimiento, mientras que los 35 pacientes que tenían una o más CEL, el 65% presentaron un brote en los 6 meses siguientes²⁶.

Valor pronóstico de la RM para predecir la discapacidad en EM

En una serie ya clásica de 3 trabajos²⁷⁻²⁹, se ha analizado el valor de los siguientes parámetros de RM: número de lesiones en T2, volumen lesional total en T2 y cambio en el VLTT2 un año y cinco años después, partiendo de una RM obtenida en un SCA. Los datos que arrojan estos estudios apuntan a un valor predictivo de la RM basal; así, en el primer trabajo²⁷ que analiza, entre 89 pacientes, el número de pacientes que alcanzan una EDSS de 3 o más a los 5 años, existió una correlación entre el número de lesiones en T2 y la discapacidad, correlación de Spermann de 0,45, que aumentó cuando se analizó el número de nuevas lesiones aparecidas en un año a 0,55. Estos resultados han sido similares a los recientemente publicados por Tintoré *et al.*²⁵, que sobre una muestra de 145 pacientes ofrecen una correlación de 0,46 para el número de lesiones y de 0,43 para el número de criterios de Barkhof que se cumplían en la primera RM, pero a diferencia del estudio anterior el número de nuevas lesiones en T2 en un año disminuyó el coeficiente de correlación a 0,39.

En el segundo trabajo, publicado a los 10 años²⁸, y ya con 81 pacientes, el número de lesiones en T2 en la RM basal sigue correlacionado con la discapacidad a los 10 años, así como la aparición de nuevas lesiones durante los 5 primeros años; en este caso, el estudio abarca 72 pacientes y la $r=0,52$.

Finalmente, en el trabajo realizado tras un seguimiento de 14 años²⁹, sobre un total de 72 pacientes, 80% de los pacientes estudiados a los 5 años, la correlación con el número de lesiones basales se mantuvo $r=0,47$, así como con el volumen lesional basal, $r=0,48$. Esta correlación mejoró cuando se analizó el número de nuevas lesiones en los 5 primeros años, $r=0,51$, o el cambio en el volumen lesional total en 5 años, $r=0,61$.

Una aproximación distinta se llevó a cabo analizando el valor predictivo de las lesiones infratentoriales; así, en un estudio con 42 pacientes, alcanzar una discapacidad mayor o igual a 3,0 de EDSS a los 8 años se correlacionó con la presencia de 2 o más lesiones infratentoriales ($HR=6,3$)³⁰.

Valor de la RM en la determinación de la respuesta al tratamiento

Existen pocos trabajos prospectivos que analicen la respuesta al tratamiento, y un escollo definitivo es la propia definición de respuesta sub-óptima o fracaso terapéutico³¹⁻³⁴. Si bien en la mayoría de ensayos en fase II³⁵, el análisis del objetivo principal es la disminución de lesiones captantes de gadolinio, como expresión de la actividad inflamatoria de la EM; este objetivo se pierde en los ensayos en fase III, y no es analizado en ningún trabajo observacional sobre la respuesta al tratamiento.

La dificultad para este tipo de análisis se encuentra en la limitación propia del número de RM que se realizan; limitaciones que son tanto de orden económico como científico, dada la ausencia de un acuerdo básico en torno a cuantas RM realizar y cuándo realizarlas para controlar la respuesta al tratamiento. Además, hemos de considerar que no está en absoluto definido el valor pronóstico de la actividad inflamatoria medida por RM.

Revisando los diferentes trabajos que han abordado el fracaso terapéutico, recientemente se ha llegado a un consenso en el seno de la Sociedad Española de Neurología³⁶ que considera la presencia de dos brotes clínicos en un año o bien la presencia de un brote y una lesión que capte de gadolinio entre 3 y 6 meses después del brote, como criterio de respuesta subóptima. La explicación a esta definición viene dada por la evidencia existente que una lesión que capta gadolinio es la expresión de actividad inflamatoria no controlada por el tratamiento que se está administrando, y del análisis de los trabajos que demuestran que una persona bajo tratamiento que presenta dos brotes en un año tiene una probabilidad alta de progresar en su discapacidad neurológica.

Queda abierta la cuestión de si por solo la actividad medida por RM, en ausencia de brotes clínicos, se relaciona con la progresión de la discapacidad y por tanto se debería modificar el tratamiento en función de la actividad inflamatoria medida por RM. En este sentido sería oportuno disponer de estudios de RM más eficientes. Actualmente, un estudio de imagen aplicado a un paciente de EM conlleva la realización de secuencias coronales, trasversales y sagitales de RM potenciadas en T2, FLAIR, T1 en vacío y tras la administración de gadolinio. Este tipo de estudio es caro y conlleva no menos de 45 minutos de exploración, y cabe preguntarse si este tipo de estudio es necesario cuando lo que queremos controlar es la respuesta inflamatoria en forma de lesiones captantes de gadolinio.

Se necesita alcanzar un consenso en torno a cómo utilizar la RM según aquello que queramos medir, ya que no puede ser lo mismo afrontar el diag-

nóstico de un proceso desmielinizante que realizar el seguimiento clínico de un paciente ya diagnosticado. Este planteamiento cobrará más fuerza cuando veamos los usos futuros de la RM.

□ La RM en la clínica futura

De acuerdo a los retos que hemos planteado en la introducción, la utilización de la RM en el futuro pasa por dos ejes: hacer más eficiente el uso actual de la RM e introducir las nuevas técnicas de imagen.

Mejorar la eficiencia de la RM

Un estudio básico de RM dirigido a un paciente con EM se compone de secuencias coronales, trasversales y sagitales de RM potenciadas en T2, FLAIR, T1 en vacío y tras la administración de gadolinio; con este tipo de estudio podemos ver las lesiones, contarlas, ver su comportamiento en vacío (agujeros negros) y medir la actividad inflamatoria³⁷. Pero no son éstos los mejores parámetros para definir el pronóstico o realizar correlaciones clínico-radiológicas. De hecho son los estudios de volumetría los que de forma más sensible se relacionan tanto con la discapacidad como con la progresión de la misma, así como con determinadas alteraciones clínicas, como la afectación cognitiva, por lo que un estudio de RM orientada a la EM debería ir acompañado de un estudio de volumetría^{38, 39}.

Igualmente, se debe de corregir la rigidez de las exploraciones de neuroimagen, orientando las exploraciones en función de aquello que queramos medir; actividad inflamatoria, carga lesional, etc. En este sentido, el neurólogo deberá decidir qué tipo de exploración requiere su paciente en un determinado momento, a modo de ejemplo, para controlar la respuesta al tratamiento, quizá baste con secuencias trasversales en FLAIR y T1 pre y post administración de gadolinio, exploración mucho más rápida (apenas 15 minutos) y barata.

Introducción de las nuevas técnicas de imagen en la clínica

El desarrollo de la imagen en el último decenio ha sido espectacular, pasando de utilizar máquinas de escasa potencia (0.5 tesla) a máquinas de 3.0 Tesla⁴⁰; además, se han introducido técnicas de post-proceso de gran potencial como la transferencia de magnetización⁴¹, la difusión, la tractografía⁴², la RM funcional⁴³ y la espectroscopia⁴⁴. Si bien, ninguna de estas técnicas son de uso clínico cotidiano, y permanecen en el terreno de la investigación.

Cae fuera del objeto del presente trabajo un análisis pormenorizado de las diferentes técnicas nuevas que están siendo utilizadas en el campo de la esclero-

sis múltiple, pero sí señalaré cómo podemos utilizarlas en el futuro, una vez se hayan estandarizado las técnicas.

Así, la transferencia de magnetización se podrá utilizar para conocer el daño tisular existente más allá de las lesiones⁴⁵. Los estudios de difusión, anisotropía y tractografía nos podrán aproximar al estudio de la afectación tisular y de la repercusión clínica de este daño⁴⁶, lo cual es de indudable interés para mejorar nuestro conocimiento sobre la afectación clínica, bien sea motora o cognitiva, a la vez que podremos delimitar mejor la evolución de los pacientes.

La RM funcional aporta datos que tienen especial importancia en la definición de un concepto todavía inmaduro, como es el de reserva funcional tisular, y su repercusión en la determinación de la progresión de la discapacidad⁴⁶. Por último, la espectroscopia nos adentra en el conocimiento de la lesión neuroaxonal, y es especialmente útil para medir la lesión axonal, que escapa a las técnicas convencionales de RM⁴⁸.

Un uso juicioso de todas estas técnicas nos podrá permitir definir mejor ante qué tipo de lesión nos encontramos, si existen variantes de EM con diferentes respuestas al tratamiento, e incluso con diferentes tratamientos, como por ejemplo ha ocurrido con la Enfermedad de Devic^{49, 50}. No obstante, todo este conocimiento está todavía por llegar y la utilización rutinaria en la clínica no puede recomendarse.

Desde un punto de vista realista, la única técnica que posiblemente se implemente en un futuro inmediato sea la utilización de máquinas de 3.0 Tesla, lo que en el terreno clínico del estudio de la EM nos permitirá definir mejor las lesiones y su número, pero sobre todo estudiar la afectación de la corteza cerebral⁵¹⁻⁵², hecho éste conocido por estudios patológicos pero que no se ha podido ver de forma obje-

tiva mediante los estudios realizados con máquinas de 1.5 tesla, o la médula espinal.

□ Conclusión

La RM es una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante, pero su utilización actual es bastante ineficiente, sobre todo cuando analizamos el potencial, no ya de las nuevas técnicas, sino de la información que podríamos extraer de las actuales técnicas y que están disponibles en la mayoría de hospitales de la red pública y privada. Así, se hace obligatorio introducir las técnicas de volumetría en el estudio y seguimiento de los pacientes afectados de esclerosis múltiple. Por otra parte, es necesario alcanzar un consenso en cuanto a utilizar diferentes secuencias de estudio convencional de acuerdo a las necesidades de los pacientes, momento clínico o información que queramos valorar.

En cuanto a las nuevas técnicas, es de prever la introducción de máquinas más potentes (3.0 tesla), pero no parece que este hecho vaya a venir acompañado de una mejora en las técnicas de post-proceso. En este sentido, debemos ser críticos en cuanto a la eficiencia de las nuevas técnicas de imagen, cuando todavía no hemos maximizado el rendimiento de las técnicas clásicas.

Finalmente, señalar que una clínica orientada al diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple debería contar entre sus miembros un neuro-radiólogo y elaborar de forma consensuada los protocolos de estudio y seguimiento, con el objetivo de maximizar el rendimiento de una técnica enormemente útil, pero cara y compleja en su análisis, si queremos extraer toda la información que nos puede proporcionar la RM.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-793.
- 2.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec; 58 (6): 840-846.
- 3.- Bastianello S, Pichiecchio A, Spadaro M, Bergamaschi R, Bramanti P, Colonnese C, Sabatini U, Uggetti C, Luccichenti G. Atypical multiple sclerosis: MRI findings and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S356-360.
- 4.- Kieseier BC, Wiendl H, Hemmer B, Hartung HP. Treatment and treatment trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007 Jun; 20 (3): 286-293.
- 5.- Pascual AM, Martinez-Bisbal MC, Bosca I, Valero C, Coret F, Martinez-Granados B, Marti-Bonmati L, Mir A, Celda B, Casanova B. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology* 2007 Jul 3; 69 (1): 63-67.
- 6.- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F,

- Radu EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early *versus* delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007 Aug 4; 370 (9585): 389-397.
- 7.- Paty DW, Oger JFF, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
 - 8.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, *et al.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
 - 9.- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt 11): 2059-2069.
 - 10.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MMJ, Río J, Díaz Villoslada P, Brieva L, *et al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 7026.
 - 11.- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4 (5): 281-288.
 - 12.- Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardi R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001; 7 (6): 359-363.
 - 13.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
 - 14.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinstenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
 - 15.- Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 Jul; 52 (1): 47-53.
 - 16.- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 831-835.
 - 17.- Rovira Canellas A. Magnetic resonance in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurologia* 2000 Aug-Sep; 15 (7): 288-302.
 - 18.- Kesselring J, Miller D, Robb S, Kendall B, Moseley I, Kingsley D, George E, Boulay H, McSonald I. Acute disseminated encephalomyelitis. *Brain* 1990; 113: 291-310.
 - 19.- Bitsch A, Wegener C, da Costa C, Bunkowski S, Reimers CD, Prange HW and Bruck W. Lesion development in Marburg's type of acute multiple sclerosis: from inflammation to demyelination. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 138-146.
 - 20.- Miyamoto N, Kagohashi M, Nishioka K, Fujishima K, Kitada T, Tomita Y, Mori K, Maeda M, Wada R, Matsumoto M, Mori H, Mizuno Y, Okuma Y. An autopsy case of Schilder's variant of multiple sclerosis (Schilder's disease). *Eur Neurol* 2006; 55 (2): 103-107.
 - 21.- Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S361-363.
 - 22.- Bruneteau G, Guillemin R, Tourbah A, Papeix C, Chiras J, Pierrot-Deseilligny C. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the diagnosis of Balo's concentric sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (4): 455-458.
 - 23.- Mader I, Seeger U, Weissert R, Klose U, Naegele T, Melms A, Grodd W. Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124 (Pt 5): 953-961.
 - 24.- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R, for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1-1.
 - 25.- Tintore M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (6): 968-972.
 - 26.- Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, *et al.* Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285-287.
 - 27.- Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, *et al.* The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 135-146.
 - 28.- O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinical

- cally isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
- 29.- Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17; 346 (3): 158-164.
 - 30.- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Feb; 61 (2): 217-221.
 - 31.- Rudick RA, Lee J, Simon J, et al. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004; 56: 548-555.
 - 32.- Rio J, Nos C, Tintore M, Borrás C, Galán I, Comabella M, Montalban X. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2002; 52 (4): 400-406.
 - 33.- Dubois BD, Keenan E, Porter BE, Kapoor R, Rudge P, Thompson AJ, Miller DH, Giovannoni G. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (7): 946-949.
 - 34.- Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 6): S33-S40.
 - 35.- Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O’Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, and Rade EW, for the FTY720 D2201 Study Group*Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-1140.
 - 36.- Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007.
 - 37.- Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
 - 38.- Filippi M. MRI techniques to monitor MS evolution. *Neurology* 2002; 58: 1143-1147.
 - 39.- Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, Ader HJ, Barkhof F. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Dec; 47 (6): 1469-1476.
 - 40.- Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Traber F, Klotz L, Klockgether T, Schild HH. Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenuated inversion recovery with T2 turbo spin-echo. *Eur Radiol* 2006; 16 (7): 1494-500.
 - 41.- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (3): 311-317.
 - 42.- Goldberg-Zimring D, Mewes AU, Maddah M, Warfield SK. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15 (4 Suppl): 68S-81S.
 - 43.- Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci* 2006 Mar; 27 Suppl 1: S24-26.
 - 44.- Gonen O, Moriarty DM, Li BS, Babb JS, He J, Listerud J, Jacobs D, Markowitz CE, Grossman RI. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology* 2002; 225 (1): 261-268.
 - 45.- Levesque I, Sled JG, Narayanan S, Santos AC, Brass SD, Francis SJ, Arnold DL, Pike GB. The role of edema and demyelination in chronic T1 black holes: a quantitative magnetization transfer study. *J Magn Reson Imaging* 2005 Feb; 21 (2): 103-110.
 - 46.- Roychowdhury S, Maldjian JA, and Grossman RI. Multiple Sclerosis: Comparison of Trace Apparent Diffusion Coefficients with MR Enhancement Pattern of Lesions. *AJNR* 2000; 21: 869-874.
 - 47.- Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2007 May 30.
 - 48.- Martínez-Bisbal MC, Celda B, Martí-Bonmat L, Casanova-Estruch B, Coret-Ferrer F. Differences in the spectroscopy of the lesions of the remitting relapsing form of multiple sclerosis shown by magnetic resonance. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 807-812.
 - 49.- Lassmann H. Recent neuropathological findings in MS-implications for diagnosis and therapy. *J Neurol* 2004 Sep; 251 Suppl 4: IV2-5.
 - 50.- Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-793.
 - 51.- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007 Aug; 64 (8): 1157-1161.
 - 52.- Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005 Jul; 236 (1): 254-260.

Aplicación de un nuevo método de detección de bandas oligoclonales en el estudio del síndrome neurológico aislado

M. DÍAZ-SÁNCHEZ*, L. M. VILLAR**, N. GARCÍA-BARRAGÁN*, M. ESPINO**,
M. C. SÁDABA**, J. C. ÁLVAREZ-CERMEÑO*, J. MASJUAN*

*Servicio de Neurología.

**Servicio de Inmunología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN. Un síndrome neurológico aislado puede ser el inicio de una esclerosis múltiple, o sólo tratarse de un episodio limitado de disfunción neurológica que no se repetirá con el tiempo. La detección de bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo mediante isoelectrofoque e inmunodetección con fosfatasa alcalina, así como la presencia de lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética, identifican a un grupo de pacientes con elevado riesgo de conversión a esclerosis múltiple.

Palabras clave: síndrome neurológico aislado, esclerosis múltiple, bandas oligoclonales, fosfatasa alcalina, resonancia magnética.

SUMMARY. A clinically isolated syndrome could be the first clinical manifestation of multiple sclerosis, or a self-limited episode of neurological disturbance. Patients with oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid detected by isoelectric focusing and immunodetection with alkaline phosphatase, and those with demyelinating lesions in the magnetic resonance imaging, are at high risk of conversion into multiple sclerosis.

Key words: clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, oligoclonal bands, alkaline phosphatase, magnetic resonance imaging.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, crónica y multifocal del sistema nervioso central que afecta principalmente a adultos jóvenes, siendo la principal causa de discapacidad por patología neurológica en este grupo poblacional. Aproximadamente, un 85-90% de los pacientes con EM debutan con un síndrome neurológico aislado (SNA)¹.

Un SNA es un episodio subagudo de disfunción neurológica altamente sugestivo de enfermedad desmielinizante. En el 30-75% de los pacientes supone la primera manifestación clínica de una EM²⁻¹⁰, pero en el resto es una alteración puntual que no volverá a repetirse. Los SNA que más típicamente sugieren la existencia de una EM son la neuritis óptica unilateral, la mielitis incompleta o un síndrome de tronco.

En los últimos años se ha acumulado abundante evidencia científica que sugiere que diagnosticar la EM en sus fases iniciales puede ser de gran ayuda para poder actuar cuanto antes y prevenir el daño axonal irreversible que ocurre al principio de la enfermedad¹¹⁻¹⁴. Dado que actualmente disponemos de tratamientos capaces de modificar la historia natural de la EM, especialmente cuando se utilizan desde fases iniciales^{4, 5, 15}, discriminar de manera precoz y fiable los pacientes que han sufrido un SNA y desarrollarán esta enfermedad es de gran importancia.

En las últimas décadas han surgido diferentes criterios para el diagnóstico de la EM ya que ninguna prueba complementaria por sí misma es suficiente para alcanzar un diagnóstico de seguridad. La EM es una enfermedad que carece de marcador biológico específico, por lo que su diagnóstico requiere la demostración de la diseminación temporal y espacial de sus lesiones desmielinizantes, junto con la exclusión de otras patologías que pudieran justificar la clínica del enfermo. Los nuevos criterios diagnósticos otorgan gran relevancia a los hallazgos de la resonancia magnética (RM), ya que admiten la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM clínicamente definida (EMCD) en pacientes con un único episodio clínico cuando dicha exploración demuestra la diseminación espacial y temporal de las lesiones desmielinizantes^{16, 17}. Se pensó que estos nuevos criterios permitirían el diagnóstico de la enfermedad en fases más tempranas, pero sólo han demostrado una moderada sensibilidad y especificidad para predecir la conversión a EM^{7, 18}.

Se han elaborado criterios radiológicos muy rigurosos para el diagnóstico de la EM, mientras que las recomendaciones sobre el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) no han sido tan precisas. La alteración inmunológica del LCR más frecuente y específica de la EM es el aumento de la síntesis in-

tratecal de IgG, presente en más del 90% de los enfermos¹⁹⁻²¹. Los criterios diagnósticos de EM actuales aceptan la demostración de dicha alteración tanto por la presencia de bandas oligoclonales de IgG (BOCG) en el LCR, como por un índice de IgG elevado¹⁷, aun cuando el primer método presenta una sensibilidad y especificidad muy superiores¹⁹⁻²³.

Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado un nuevo método de detección de BOCG mediante iso-electroenfoque (IEF) seguido de inmunodetección con fosfatasa alcalina que presenta una sensibilidad unas diez veces mayor que la técnica que emplea peroxidasa²⁴, y una gran precisión en el diagnóstico de EM²². Nuestro grupo evaluó la precisión de esta nueva técnica, comparándola además con la RM, para predecir la conversión a EM en 52 pacientes con un SNA, al cabo de 6 años¹⁰. Presentamos los resultados del seguimiento a largo plazo de una mayor cohorte de pacientes.

Material y método

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 66 pacientes con un SNA altamente sugestivo de EM, y no atribuible a otra patología. Los criterios de inclusión fueron: 1) ausencia de episodios previos sugestivos de patología desmielinizante; 2) desarrollo progresivo de la sintomatología en los primeros 14 días y exclusión de otras posibles patologías responsables del cuadro clínico (estudio de autoinmunidad y serológico completos); 3) evaluación del paciente, realización de RM y análisis del LCR en el primer mes tras el debut; 4) intervalo de tiempo entre la RM y la punción lumbar inferior a 2 semanas; 5) edad de comienzo comprendida entre 14 y 55 años.

El diagnóstico de EMCD se realizó de acuerdo con los criterios de Poser (aparición de un segundo brote transcurrido al menos un mes desde el SNA)²⁵.

Se requirió la firma del consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en el estudio, y fueron evaluados durante el SNA, semestralmente y cuando se sospechaba un posible brote.

La determinación de BOCG en el LCR y el suero se realizó mediante IEF e inmunodetección con fosfatasa alcalina, siguiendo el método descrito por Sádaba y cols.²⁴. Los patrones de BOCG que se consideraron como indicativos de síntesis intratecal de IgG fueron: la presencia de BOCG exclusivamente en el LCR y, la presencia de BOCG en el suero y el LCR con bandas adicionales en este último²⁰.

El examen de la RM craneal basal se centró en la valoración de los criterios de Barkhof⁸ modificados por Tintoré (BT)²⁶. Se consideró como positiva aquella RM que cumplía al menos tres de los siguientes requisitos: 1) presencia de al menos nueve lesiones en T2 o una lesión con captación de gadolinio; 2) presencia

Tabla I	Ratios de análisis	
Sensibilidad	=	$[VP/(VP + FN)] \times 100$
Especificidad	=	$[VN/(VN + FP)] \times 100$
VPP	=	$[VP/(VP + FP)] \times 100$
VPN	=	$[VN/(VN + FN)] \times 100$

VP (verdadero positivo): pacientes que desarrollan una EMCD con prueba positiva. VN (verdadero negativo): sujetos sanos con prueba negativa. FN (falso negativo): pacientes que desarrollan una EMCD con prueba negativa. FP (falso positivo): sujetos sanos con prueba positiva.

Tabla II	Datos basales
Edad de inicio (años), media \pm DE	31,06 \pm 1,18
Sexo (M / H)	40 / 26
Clinica de inicio:	
- Troncoencefálica	19 (28,78%)
- Sensitiva y otras	17 (25,75%)
- Medular	15 (22,72%)
- Neuritis óptica	15 (22,72%)
Pacientes con BOCG	41 (62,12%)
Pacientes con BT +	35 (53,03%)
Pacientes con BOCG o BT +	44 (66,66%)

DE: desviación estándar. M: mujeres. H: hombres. BT +: RM que cumple al menos 3 de los requisitos de los criterios de BT.

de al menos una lesión infratentorial; 3) presencia de al menos una lesión yuxtacortical; 4) presencia de al menos tres lesiones periventriculares.

Para evaluar la precisión de las BOCG y de los criterios de BT en predecir la conversión a EMCD, a partir de un SNA, se calcularon los siguientes ratios: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) (Tabla I). Todos los resultados fueron analizados utilizando el paquete estadístico Prism 3.0.

Resultados

Se estudió la evolución clínica de 66 pacientes con un SNA, 26 varones y 40 mujeres (Tabla II). La edad media de inicio fue de 31,06 \pm 1,18 años (rango 14-55 años). La sintomatología de presentación más frecuente fue la troncoencefálica (28,78%), seguida de: clínica sensitiva y fenómenos paroxísticos (25,75%), mielitis (22,72%) y neuritis óptica (22,72%). Tras un seguimiento mínimo de 6 años, 44 pacientes (66,66%) desarrollaron una EMCD, siendo el tiempo medio de conversión de 12,84 \pm 1,74 meses (rango 2-52 meses).

Se detectó la presencia de BOCG en 41 enfermos (62,12%), de los cuales 40 desarrollaron una EMCD durante el seguimiento, y exclusivamente uno no lo

Tabla III			
Valor de las BOCG y de los criterios de BT en el estudio del SNA			
	BOCG +	BT +	BOCG + ó BT +
Sensibilidad	90,90%	75,00%	95,45%
Especificidad	95,45%	90,90%	90,90%
VPP	97,56%	94,28%	95,45%
VPN	84,00%	64,51%	90,90%

BOCG +: BOCG positivas. BT +: cumplimiento de al menos 3 de los requisitos de los criterios de BT.

hizo. Por el contrario, de los 25 pacientes que carecían de bandas, sólo 4 acabaron desarrollando una EMCD.

De los 35 pacientes (53,03%) que presentaron una RM craneal positiva, 33 desarrollaron una EMCD a lo largo del estudio. Mientras, 11 de los 31 pacientes que no cumplieron los criterios de BT, progresaron a EMCD.

Al analizar conjuntamente ambas pruebas, un total de 44 enfermos (66,66%) presentaron BOCG o cumplieron los criterios de BT, y de ellos, 42 desarrollaron una EMCD. Sólo 2 de los 22 enfermos con ambos exámenes negativos progresaron a EMCD.

Se calculó el riesgo de conversión a EMCD en función de la presencia de BOCG, el cumplimiento de al menos tres de los criterios radiológicos de BT y la positividad de al menos una de estas dos exploraciones (Tabla III).

□ Discusión

Un SNA supone la primera manifestación clínica de una EM en un elevado porcentaje de pacientes²⁻¹⁰. Por el contrario, en otros individuos tan sólo es un episodio aislado de disfunción neurológica que no volverá a repetirse. Desde la introducción de tratamientos capaces de modificar la evolución natural de la EM, especialmente cuando se usan desde fases tempranas de la enfermedad^{4, 5, 15}, el diagnóstico precoz de esta patología se ha convertido en un objetivo prioritario de la práctica clínica. Para ello, es fundamental discriminar de manera precoz y fiable los pacientes que han sufrido un SNA y acabarán desarrollando esta enfermedad.

Aunque el diagnóstico de la EM continúa siendo eminentemente clínico, hoy en día disponemos de pruebas paraclínicas, en especial, de la RM y del estudio del LCR, que permiten acelerar dicho diagnóstico de acuerdo con los criterios actuales¹⁷. La RM puede detectar lesiones silentes, dando testimonio de una diseminación espacial y, además, temporal si se realizan controles radiológicos durante el seguimiento. Por su parte, el examen del LCR refleja la existencia de alteraciones inmunológicas en el SNC

y, por tanto, su estudio introduce un rasgo de especificidad que ayuda no sólo a apoyar el diagnóstico de EM, sino también a descartar otras enfermedades implicadas en el diagnóstico diferencial.

Entre un 50-80% de los pacientes con un SNA presentan lesiones de aspecto desmielinizante en la RM craneal inicial²⁷⁻²⁹. Este hallazgo aumenta el riesgo de progresión a EM; por el contrario, rara vez los enfermos que mantienen RM normales, a lo largo del tiempo, desarrollarán una EM^{6, 26, 30, 31}. En los últimos años han surgido distintos criterios de RM basados en la diseminación espacial de las lesiones, en un intento por predecir de forma cada vez más exacta la posibilidad de conversión a EM, a partir de un SNA y una RM basal^{3, 26, 32-34}. Actualmente, los criterios de diseminación espacial incluidos en los criterios diagnósticos vigentes son los de BT, por su alta especificidad (entre un 70-88%), y su moderada sensibilidad (entre un 49-82%)^{3, 26, 31, 35}.

En el año 2006, Swanton y cols. propusieron unos nuevos criterios radiológicos para el diagnóstico de la EM, en los que la diseminación espacial se basa en la demostración de al menos una lesión desmielinizante, en al menos dos de las siguientes localizaciones: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medular³⁴. Estos nuevos criterios de diseminación espacial han presentado, en los estudios iniciales, una mayor sensibilidad (85,9%) y una aceptable especificidad (59,4%)³⁶.

Aproximadamente, entre un 50-65% de los pacientes con un SNA presentan BOCG en el LCR diferentes a las del suero. Se ha visto cómo su presencia se asocia con un elevado riesgo de conversión a EM, estimándose que entre un 30-92% de los individuos con BOCG desarrollarán EM (Tabla IV)^{2, 10, 31, 37}. Esta amplia disparidad de resultados se debe fundamentalmente a las diferencias en la calidad de los análisis del LCR; por lo que, para evaluar los distintos trabajos es preciso conocer los valores de sensibilidad y especificidad de cada laboratorio. Recientemente, nuestro grupo describió una nueva técnica para la identificación de las BOCG en la que la inmunodetección se realiza con fosfatasa alcalina²⁴, y que ha demos-

Tabla IV Relación entre la presencia de BOCG en el LCR y la conversión a EMCD

Estudio	Nº total de pacientes	Tiempo de seguimiento (m)	BOCG + / conversión a EMCD	BOCG - / conversión a EMCD
Lee y cols. ³⁷ , 1991	18	25,2	49,4% / 42%	51,6% / 18%
Paolino y cols. ² , 1996	44	26	59,1% / 92,3%	41,9% / 33,3%
Tintoré y cols. ³¹ , 2001	112	31	62,5% / 30%	37,5% / 11%
Masjuan y cols. ¹⁰ , 2006	52	72	63,4% / 96,9%	36,6% / 15,7%

m: meses. BOCG +: BOCG positivas. BOCG -: BOCG negativas.

trado una alta sensibilidad y especificidad (96,2% y 92,5%, respectivamente)²². Posteriormente estudiamos la precisión de esta nueva técnica en 52 pacientes con un SNA para predecir su conversión a EM después de 6 años de seguimiento, y la comparamos con los criterios de BT, examinando, además, si el análisis conjunto de ambas exploraciones mejoraba sustancialmente los resultados del estudio del LCR y la RM realizados de forma independiente¹⁰.

Este mismo estudio lo hemos realizado en una serie más amplia de pacientes, obteniendo resultados similares. La detección de BOCG con la técnica de

la fosfatasa alcalina presentó, frente a los criterios de BT, superiores valores de sensibilidad (90,9% frente a 75%), especificidad (95,45% frente a 90,9%) y VPN (84% frente a 64,5%); y dichos ratios de análisis se vieron mejorados levemente al evaluar ambas exploraciones de forma conjunta.

La detección de BOCG, empleando el método de inmunodetección con fosfatasa alcalina, es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la EM, identificando a pacientes con un SNA y alto riesgo de conversión. Se necesitan estudios más extensos para confirmar el valor diagnóstico de los criterios radiológicos propuestos recientemente por Swanton y cols.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinshenker BG, Bass B, Rice PA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- Paolino E, Fainardi E, Ruppì P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CFS oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-575.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Phillip Kinkel R, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edam G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346:158-164.
- Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47-53.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uidehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 217-221.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; 57: 210-215.
- Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri M, Perry VH. Axonal

- damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
- 12.- Bitsch A, Chuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-1183.
 - 13.- De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, *et al.* Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 7: 359-363.
 - 14.- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202-2212.
 - 15.- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
 - 16.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
 - 17.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, *et al.* Diagnostic criteria revision for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
 - 18.- Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27-30.
 - 19.- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin IgG in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990; 113: 1269-1289.
 - 20.- Anderson M, Álvarez-Cermeño JC, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
 - 21.- Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28.
 - 22.- Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, *et al.* Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005; 62: 574-577.
 - 23.- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, *et al.* Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.
 - 24.- Sádaba MC, González-Porqué P, Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, Bootello A, Villar LM. An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods* 2004; 284: 141-145.
 - 25.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
 - 26.- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, *et al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.
 - 27.- Ormerod IE, McDonald WI, du Boulay GH, Kendall BE, Moselay IF, Halliday AM, *et al.* Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 124-127.
 - 28.- Ormerod IE, Bronstein A, Rudge P, Johnson G, Macmanus D, Halliday AM, *et al.* Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain stem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 737-743.
 - 29.- Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1986; 43: 452-455.
 - 30.- O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, *et al.* The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
 - 31.- Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CFS oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 359-363.
 - 32.- Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, *et al.* MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
 - 33.- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, *et al.* Criteria of an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.

- 34.- Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkil KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 830-833.
- 35.- Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B, Rovira A, Feredeixen J, Miller D, *et al.* MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 221-227.
- 36.- Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-686.
- 37.- Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JJF, Li DKB, Paty DW. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1991; 41: 657-660.

Fatiga en esclerosis múltiple

M. D. PÁRAMO CAMINO, G. IZQUIERDO AYUSO
 Unidad de Esclerosis Múltiple (Neuroinvest). Servicio de Neurología.
 Hospital Universitario Virgen Macarena.
 Sevilla.

RESUMEN. La fatiga asociada a la esclerosis múltiple constituye un importante problema para los pacientes, pues llega a afectar al 87% de los mismos y a producirles grandes limitaciones físicas, mentales, laborales y sociales. Sin embargo, este síntoma no se ve adecuadamente reflejado en las escalas de uso habitual para la medida de discapacidad y, dado su carácter subjetivo, resulta muy difícil de cuantificar. Además, todavía no se conocen claramente sus causas. Las investigaciones más recientes cada vez otorgan un mayor peso a la participación de los ganglios basales en los mecanismos generadores de la fatiga. El tratamiento sigue siendo empírico, pero precisa de una exhaustiva valoración del paciente y su entorno, ya que los factores que agravan la fatiga y que son potencialmente modificables pueden proceder de numerosos orígenes. Se hacen necesarios estudios con un mayor número de pacientes y con un diseño adecuado para aclarar muchos aspectos aún desconocidos de la cuantificación, fisiopatología, y tratamiento de la fatiga.

Palabras clave: fatiga, esclerosis múltiple, citoquinas, ganglios basales, abordaje multidimensional.

SUMMARY. Multiple sclerosis (MS) related fatigue is an important problem that affects up to 87% of MS patients. Fatigue limits physical, cognitive, laboral and social activities. In spite of this, fatigue is not properly reflected in the usual disability scores that physicians use for the assessment of MS patients. Due to its subjective nature, fatigue is very difficult to quantify. Besides, the cause of fatigue is poorly understood. Recent investigations give basal ganglia an emerging role in the pathogenesis of fatigue. Treatment is still symptomatic, but it can result in a significant benefit for the patient if a thorough assessment is performed, as there is a big contribution of potentially modifiable factors to the severity of fatigue. We need well-designed studies, with an adequate sample size, that can reveal us several aspects of quantification, pathogenesis and treatment of fatigue.

Key words: fatigue, multiple sclerosis, cytokines, basal ganglia, multidimensional approach.

La fatiga asociada a esclerosis múltiple (EM) constituye un importante desafío para los neurólogos. A pesar de su elevada frecuencia (hasta el 87% de los enfermos la presentan en algún momento) y de sus importantes repercusiones sobre el bienestar de los pacientes (el 40% la describen como el síntoma más incapacitante¹ y constituye una de las principales causas de desempleo entre las personas con EM²), todavía tenemos muchas dificultades para cuantificarla, tratarla y comprender su fisiopatología.

La fatiga es un síntoma muy inespecífico, que se presenta en personas sanas y en innumerables patologías, tanto neurológicas como sistémicas. Las características diferenciales de la fatiga por EM son que se desarrolla fácilmente, impide el funcionamiento físico sostenido, empeora con el calor (fenómeno de Uhthoff), interfiere con las responsabilidades y genera frecuentes problemas³. Además, puede presentar empeoramiento vespertino y, en ocasiones, produce una agravación de otros síntomas de la enfermedad que se traduce en discapacidad persistente.

Podemos definir la fatiga como una sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía, desproporcionada con respecto al esfuerzo realizado o al grado de discapacidad, que interfiere de forma signi-

ficativa en la realización de actividades físicas o intelectuales de forma continuada⁴.

Clasificaciones de la fatiga

Cada paciente experimenta la fatiga de una forma diferente, por lo que puede resultar de utilidad enmarcar el síntoma referido en distintas categorías según un esquema que contemple su posible origen, su evolución en el tiempo y sus repercusiones. Según su posible origen⁵, podemos establecer tres tipos de fatiga.

Tipos de fatiga según su origen

Fatiga debida a circunstancias diferentes de la EM

La presencia de infecciones, anemia, alteraciones endocrinológicas, insuficiencia cardíaca, trastornos del sueño o depresión, puede ser causa de fatiga o agravarla en pacientes con EM.

Fatiga asociada a dificultades respiratorias producidas por EM

En casos especialmente severos de la enfermedad, en los que se produce una afectación marcada de la musculatura respiratoria, la fatiga puede asociarse a

hipoxemia. Sin embargo, recientes estudios han mostrado que la función respiratoria puede quedar restringida en fases más tempranas de la enfermedad⁶.

Fatiga primaria de EM

Su diagnóstico se realiza por exclusión de las categorías anteriores, y suele tener las características diferenciales antes mencionadas de empeoramiento vespertino y sensibilidad al calor.

Tipos de fatiga según su curso evolutivo

Fatiga aguda o esporádica

Es aquella que puede surgir acompañando a los brotes de la enfermedad o coincidiendo con factores exógenos tras cuya desaparición tiende a remitir.

Fatiga crónica o persistente

Aquella que se mantiene durante más de 6 semanas.

Varios estudios han mostrado que la fatiga tiende a persistir a lo largo del tiempo, aunque a veces empeora bruscamente de forma similar a lo que ocurre en los brotes. Téllez y colaboradores siguieron a una cohorte de 227 pacientes con EM y fatiga durante 18 meses, comprobando que el 86,8% seguía presentando este síntoma al final del estudio⁷. Más recientemente, Lerda y colaboradores⁸ han hecho otro estudio longitudinal sobre una población de 502 pacientes, enviándoles por correo la escala de severidad de fatiga tres veces en un año. De los 267 pacientes que respondieron todas las veces, el 38% tenían fatiga persistente (su FSS fue mayor o igual a 5 en las 3 ocasiones), el 37% tenían fatiga esporádica (su FSS fue mayor o igual a 5 en una o dos ocasiones) y el 25% no tenía fatiga.

Según sus repercusiones, podemos dividir el impacto de la fatiga sobre las esferas física, cognitiva, emocional y psicosocial. En un estudio realizado por Trojan y colaboradores⁹ con 53 pacientes con EM y 28 controles, tras aplicarles escalas de fatiga, ansiedad y depresión, calidad del sueño, discapacidad, calidad de vida, y recoger datos sobre la enfermedad y sus tratamientos, encontraron una fuerte correlación entre el dolor, una mala calidad del sueño y la fatiga general. El nivel de estrés se correlacionó con la fatiga cognitiva. La fatiga física también se correlacionó con una actividad física reducida. Una capacidad vital forzada disminuida predijo fatiga tanto general como física.

Escalas de medida

Existen al menos 30 escalas disponibles para cuantificar este síntoma. De hecho, al menos una tercera parte de ellas fue diseñada específicamente para la fatiga

en EM. De la gran diversidad existente y el hecho de que ninguna se emplea de forma universal se puede deducir que ninguna es enteramente satisfactoria.

Uno de los motivos de la escasa fiabilidad de las escalas es la subjetividad. Wessely y colaboradores¹⁰ describieron cuatro factores de la fatiga: el comportamental, que atañe a la realización de la tarea; el subjetivo, que se refiere a los sentimientos del paciente; los mecanismos y el contexto. La mayoría de las escalas se centran tan sólo en el segundo factor.

Greim y colaboradores¹¹ intentaron tener en cuenta la multidimensionalidad de la fatiga con un curioso experimento: reclutaron 79 pacientes con EM y 51 controles y les pasaron pruebas objetivas y subjetivas de fatigabilidad, tanto física como cognitiva, además de un cuestionario de depresión (Beck). Midiendo la fatiga física como el decremento de la fuerza de contracción máxima en ejercicios realizados de forma repetitiva con un dinamómetro y a su vez preguntaron al individuo cuál era su sensación de cansancio. Con la fatiga cognitiva utilizaron el test de 30 minutos de vigilancia acústica perteneciente a la batería de déficits atencionales desarrollada por Zimmermann y Finn. Este test mide la capacidad para focalizar y mantener la atención. Se miden los tiempos de reacción y los fallos por omisión. También preguntaron al paciente cuál era su sensación de cansancio durante la tarea.

Observaron que los pacientes con EM tenían rendimientos inferiores a los controles sanos en las pruebas objetivas, y que, a peor rendimiento, mayor sensación de cansancio, aunque en los pacientes con depresión el rendimiento objetivo no era distinto al resto de los pacientes con fatiga, pero sus puntuaciones subjetivas de fatiga eran claramente más altas. Concluyeron que podía ser de utilidad comparar la estimación subjetiva con las pruebas objetivas para poder identificar la presencia de causas secundarias como la depresión, el descondicionamiento, los hábitos de sueño, etc.: si la fatiga subjetiva es muy superior al rendimiento observado, las causas secundarias son importantes. Si la fatiga subjetiva es inferior a la fatiga objetivable, entonces hay que tener en cuenta que puede haber negación o miedo a perder el trabajo. Éste es uno de los primeros estudios en los que obtienen correlaciones entre las puntuaciones subjetivas y objetivas de fatiga, pero si se confirma este hallazgo con un número mayor de pacientes, y se consigue validar un instrumento para la medición objetiva de la fatiga, habremos dado un gran paso en el manejo de este problema.

Entre las escalas subjetivas de fatiga, algunas de las más utilizadas son:

Escala descriptiva de fatiga

La escala descriptiva de fatiga (EDF)¹³ es un cuestionario creado para evaluar la fatiga de la EM. Es sensible a variaciones en el síntoma y puntúa de 0 a 17, siendo mayor la puntuación cuanto mayor es la fatiga. Permite diferenciar entre la fatigabilidad que aparece con el ejercicio y la astenia o fatiga en reposo. Presta atención a la presencia del fenómeno de Uhthoff.

Escala de impacto de fatiga

La escala de impacto de fatiga (FIS) es un instrumento desarrollado para utilizarlo en enfermedades en las que la fatiga es un síntoma crónico y prominente. Ha demostrado su utilidad y validez en varias enfermedades. La escala D-FIS se ha diseñado para aplicarla en la ventana de tiempo del día actual, para poder detectar cambios en el impacto que la fatiga supone en el día a día. Consiste en un cuestionario de 8 ítems, con cinco opciones de respuesta para cada ítem (desde 0, que sería ausencia de problema, hasta 4, que indicaría un problema extremo). La puntuación total se obtiene sumando la de los diferentes ítems. Hay una versión en castellano ya validada¹³.

Escala modificada de impacto de fatiga

La escala modificada de impacto de fatiga o Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) estudia la repercusión de la fatiga en la funcionalidad diaria del paciente en las últimas cuatro semanas. Los pacientes deben indicar con qué frecuencia les influyó la fatiga en 21 situaciones, puntuando cada una entre 0 y 4. Las puntuaciones parciales se suman y pueden desglosarse en tres subescalas: física, cognitiva y psicosocial¹⁴. Esta escala es ampliamente utilizada en numerosos ensayos.

Escala de severidad de fatiga

La escala de severidad de fatiga o Fatigue Severity Scale (FSS) es una de las más utilizadas. Consiste en nueve ítems cuyas puntuaciones se suman y se dividen entre 9, por lo que su valor oscila entre 0 y 7. Normalmente se emplea para discriminar entre pacientes fatigados y no fatigados, utilizando el 5 como punto de corte³.

Escala analógica visual

La escala analógica visual (VAS) permite estimar de forma rápida y sencilla el grado de fatiga percibido por el paciente con un número comprendido entre el 0 y el 10¹⁵.

□ Fisiopatología

La fisiopatología de la fatiga no se conoce. Por este motivo se proponen numerosas explicaciones posibles, y se postula un origen multifactorial, con una

combinación de distintos factores y con un peso específico diferente en cada paciente.

Las alteraciones en la activación del sistema inmune podrían contribuir a la fatiga, teniendo en cuenta que la fatiga es un síntoma prominente en una gran variedad de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y otras. Además, la fatiga suele aparecer como efecto adverso del interferón beta, por lo que las citoquinas inflamatorias podrían jugar algún papel. Por lo general, estos factores inmunitarios se asocian más a la astenia (fatiga en reposo) que a la fatigabilidad patológica¹⁶.

Sin embargo, aunque los trastornos inmunes sean importantes, hay que tener en cuenta otros factores, puesto que la fatiga también se da fuera de los brotes de la enfermedad y en formas no inflamatorias de EM. Estos factores son la disregulación del sistema nervioso central (SNC), las alteraciones en la conducción nerviosa central y los trastornos en la regulación neuroendocrina.

También está la fatiga secundaria a alteraciones respiratorias y a trastornos del sueño, ya sean primarios o debidos a problemas urinarios, espasmos, dolor o ansiedad. Algunos tratamientos para la EM también causan fatiga. Se ha estudiado la relación de la fatiga con la depresión, los cambios en el estilo de vida y ciertos rasgos de personalidad.

Factores inmunitarios

Se ha observado que, cuando se administran exógenamente a un individuo, las citoquinas proinflamatorias inducen somnolencia y fatiga. De hecho, se sabe que varias enfermedades asociadas con fatiga crónica, como la apnea del sueño, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de deprivación glucocorticóide y la depresión, tienen alterados los niveles de citoquinas en sangre, generalmente con un perfil T helper tipo 1¹⁷.

Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ) se encuentran elevadas en pacientes con EM y puntuaciones altas de FSS según Hessen y colaboradores¹⁸, que también encontraron una correlación entre la somnolencia diurna (medida por la escala de Epworth) y los niveles de TNF α .

Disregulación del SNC

Ciertas áreas del SNC han sido señaladas en la fisiopatología de la fatiga en EM, tales como el córtex premotor, el sistema límbico, los ganglios basales y el tronco del encéfalo. Filippi y colaboradores¹⁹ concluyeron de un estudio con Resonancia Magnética Funcional con tareas motoras simples que la fatiga se relaciona con interacciones alteradas entre áreas corticales y subcorticales.

También hay algunos hallazgos a favor de que la desmielinización local y el daño axonal en la formación reticular y el sistema límbico producen fatiga intensa y alteraciones en el ritmo sueño-vigilia²⁰.

En un estudio realizado sobre 222 pacientes con EM y puntuaciones iguales o menores a 2 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) agruparon a los pacientes según su nivel de fatigabilidad (alta si era mayor o igual a 5, baja si era menor de 5) y descubrieron que los pacientes con fatigabilidad alta tenían en RNM una fracción de sustancia blanca anómala mayor que los de fatigabilidad baja, mayor carga lesional en T1 y T2, y mayor atrofia tanto de sustancia blanca como gris²¹.

Un estudio llevado a cabo por Niepel y colaboradores en 52 pacientes con EM y 19 controles sanos mostró una correlación positiva entre la puntuación FSS y el tiempo de relajación T1 talámico, siendo mayor este valor en pacientes fatigados que en no fatigados. Cuanto mayor es el tiempo de relajación T1, mayor es la hipointensidad observada, lo cual refleja edema o pérdida axonal. También encontraron que la FSS se correlacionaba con la puntuación EDSS, hallazgo que no se ha confirmado en numerosos estudios previos y posteriores. Los autores proponen la implicación de la sustancia gris subcortical en la fisiopatología de la fatiga²². Una posible explicación de esta alteración podría ser la interrupción de los circuitos corticosubcorticales, que conectan la corteza cerebral con los ganglios basales.

Roelcke y cols. utilizaron la tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar este problema y encontraron un metabolismo reducido de la glucosa en estructuras corticales y subcorticales en pacientes con EM y fatiga severa²³. Otro estudio con RNM funcional encontró que los pacientes con fatiga tenían una menor activación de áreas corticales y talámicas durante la realización de tareas motoras simples, y que la menor activación se correlacionaba con la fatiga²⁴.

Alteraciones de la conducción nerviosa central

Otra posible explicación a la fatiga es un aumento en la demanda energética por la necesidad de compensar la espasticidad o porque los daños en el tracto piramidal conllevan una activación inadecuada de las motoneuronas alfa¹.

Durante el ejercicio los pacientes con EM y fatiga tienen mayor sensación de esfuerzo que los controles, y esto se asocia a mayores aumentos en la amplitud del potencial motor evocado y en la duración del período refractario²⁵.

Alteraciones del sistema nervioso periférico

Aunque la EM es estrictamente una enfermedad del sistema nervioso central, puede haber fuentes pe-

riféricas de fatiga. Sharma y colaboradores publicaron en 1995²⁶ que la fatiga muscular es, al menos en parte, el resultado de un acoplamiento defectuoso del mecanismo de excitación-contracción, y de metabolismo muscular anormal.

Además, muchos pacientes con EM, al tener una baja tolerancia al ejercicio físico, tienden a reducir su actividad, por lo que en muchas ocasiones llegan a situaciones de inmovilización, que conlleva el síndrome de desacondicionamiento físico. Este síndrome se caracteriza por atrofia muscular de las fibras tipo I, fatiga muscular por menor capacidad oxidativa de la mitocondria, baja tolerancia al déficit de oxígeno y mayor dependencia de metabolismo anaerobio. Si un paciente permanece inmovilizado durante tres semanas puede llegar a perder el 50% de la fuerza muscular²⁷.

Incluso sin llegar a la inmovilización total, los pacientes que por sus déficits neurológicos adoptan un estilo de vida sedentario, sufren un deterioro en su forma física, con atrofia muscular por desuso y debilidad generalizada⁶.

Depresión

Numerosos estudios^{28,29} encuentran correlaciones entre las puntuaciones de fatiga y depresión, pero no debemos olvidar que muchos cuestionarios para evaluar la depresión (por ejemplo, el inventario Beck de depresión) incluyen la fatiga como uno de sus síntomas, por lo que estas conclusiones pueden verse afectadas por problemas de validez. Sin embargo, los individuos deprimidos con EM que se tratan con antidepresivos muestran unos niveles de fatiga después del tratamiento menores que aquellos en los que la depresión no ha sido tratada.

Patrones de personalidad

Recientemente, C. Pozzilli³⁰ presentó una comunicación en la que sugería que el rasgo de personalidad llamado alexitimia, que se define como una dificultad para identificar y describir los sentimientos a los demás, es más frecuente entre los pacientes que aquejan unos mayores niveles de fatiga.

Trastornos del sueño

Clark y colaboradores³¹ encontraron que entre el 25 y el 35% de los pacientes con EM experimentan interrupciones del sueño. Entre las causas más frecuentes describen la disfunción neurogénica de la vejiga, la espasticidad, los espasmos, la ansiedad, la depresión y el dolor. Menos frecuentes eran la apnea del sueño o el síndrome de piernas inquietas.

Kaynak y colaboradores estudiaron la calidad del sueño en 27 pacientes con EM y fatiga, 10 pacientes con EM sin fatiga y 13 controles sanos. Concluyeron

que la EM produce una fragmentación del sueño, tanto de la macro como de la microestructura, pudiendo explicar esto en parte la fatiga³².

Otro estudio con 16 pacientes encontró que la fatiga durante el día se relacionaba con el insomnio intermedio, que a su vez estaba relacionado con el dolor y con la nicturia³³.

Trastornos en la función neuroendocrina

Téllez y colaboradores estudiaron a 73 pacientes con EM progresiva y encontraron que aquellos con fatiga sostenida tenían niveles séricos medios de dihidroepiandrosterona y dihidroepiandrosterona-sulfato menores que los pacientes sin fatiga³⁴.

Sin embargo, otros autores¹⁸ no lograron detectar correlaciones entre anomalías del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y fatiga, aunque sí apreciaron una hiperreactividad a la hormona adrenocorticotropa en los pacientes con deterioro cognitivo.

Trastornos respiratorios

Las complicaciones respiratorias son las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con EM. Atelectasias, aspiración y neumonía se producen en pacientes con EM avanzada. Pero la debilidad en la musculatura respiratoria se puede producir en fases tempranas de la enfermedad, reduciendo la tolerancia al ejercicio y la capacidad aeróbica de los pacientes⁶.

Fármacos

Muchos de los medicamentos habitualmente empleados para el tratamiento preventivo o sintomático de la esclerosis múltiple producen fatiga. Entre ellos, debemos destacar interferones, ansiolíticos, antiespásticos, y antiepilépticos⁵.

Rocca y colaboradores realizaron RNM funcional a pacientes aquejados de fatiga inducida por la inyección de interferón beta, encontrando que este efecto secundario se asocia con un reclutamiento anormal en el circuito fronto-talámico³⁵.

□ Tratamientos

El tratamiento de la fatiga es empírico, y exige un abordaje multifactorial con distintos tipos de actuaciones:

- Educación del paciente y su entorno para favorecer una mejor comprensión de este síntoma y permitir una mayor flexibilidad en los ritmos de actividad física y laboral. La aplicación de estrategias de conservación de la energía es una medida que muchos pacientes adoptan de forma intuitiva³⁶, pero habría que identificar a aquellos que no lo hacen y enseñarles a optimizar el aprovechamiento de sus momentos de mayor energía, fragmentar las tareas

pesadas y planificar pequeñas pausas a lo largo del día. La terapia ocupacional puede resultar efectiva en el tratamiento de la fatiga³⁷.

- Mejorar la calidad del sueño, mediante el adecuado diagnóstico y tratamiento de la nicturia, la espasticidad, el síndrome de piernas inquietas, la apnea del sueño, el dolor y otras causas de insomnio.

- Identificar la toma de fármacos que pueden producir fatiga (ansiolíticos, antiespásticos, antiepilépticos) y tratar de minimizar las dosis o, si es posible, retirarlos.

- Aconsejar el ejercicio rutinario de mantenimiento, pues un número cada vez mayor de estudios respaldan la utilidad de programas personalizados de entrenamiento aeróbico en la mejora sintomática de la fatiga y la calidad de vida de los pacientes^{38,39}.

- Medidas de enfriamiento: el uso de prendas de enfriamiento pasivo puede ser de utilidad en los pacientes con especial sensibilidad al calor⁴⁰.

Desde el punto de vista farmacológico, los tratamientos que se han utilizado son:

Amantadina

La amantadina es un antivírico que tiene efecto agonista dopaminérgico y cuyo mecanismo de acción en la mejoría de la fatiga es desconocido. Normalmente, se comienza con 100 mg. a media mañana, pudiendo subir la dosis a dos comprimidos diarios, pero aconsejando no tomar la segunda dosis después de media tarde. Entre un 40 y un 60% de los pacientes notan una mejoría entre leve y moderada, y si después de un mes de tratamiento no se ha apreciado ningún beneficio, se aconseja suspender el tratamiento. Aquellos que responden al tratamiento pueden continuar con él de forma indefinida, aunque si se observa taquifilaxia es recomendable suspender el tratamiento durante al menos un mes. Entre los efectos adversos esperables podemos reseñar edema, dificultades de concentración, ansiedad e insomnio.

La revisión Cochrane sobre el tratamiento de la fatiga asociada a EM con amantadina concluye que la eficacia y tolerabilidad de la amantadina en el tratamiento de la fatiga no están bien documentadas. Aconsejan mejorar el conocimiento de los mecanismos que subyacen a la fatiga, mejorar las escalas de medida y realizar ensayos clínicos de buena calidad, ya que los existentes no están correctamente diseñados y están expuestos a sesgos⁴¹.

Modafinilo

El modafinilo es un promotor del estado de vigilia cuyo mecanismo de acción no es bien conocido que está indicado para el tratamiento de la narcolepsia. Comenzó a usarse por vía compasiva para el tratamiento de la fatiga, basándose en los resultados

Tabla I Tratamientos empleados en la fatiga asociada a EM					
Tratamiento	Autor	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Resultados	Comentarios
Amantadina	Murray	Aleatorizado, cruzado frente a placebo	32	60% prefirió la amantadina al placebo	
	Krupp	Grupos paralelos	93	79% prefirió la amantadina al placebo	
Modafinilo	Stankoff	Aleatorizado, doble ciego frente a placebo	115	No encontraron diferencias estadísticamente significativas	
	Rammohan	Cruzado, controlado con placebo	72	Mejoría de las puntuaciones MFIS y FSS	
Aminopiridinas	Goodman	Aleatorizado doble ciego	36	Mejoría de la fuerza muscular y de la velocidad de deambulación	Aún no están autorizadas
ISRS					No hay ensayos con esta indicación
Estrategias de conservación energética	Matuska	Estudio no controlado	54	Mejoría de la calidad de vida	
Ejercicio aeróbico	Petajan	Aleatorizado y controlado	54	Mejoría del rendimiento físico. No mejoraron las puntuaciones FSS	
Enfriamiento	MS Cooling Study Group	Aleatorizado y controlado	84	Ligera mejoría de las puntuaciones MFIS	

de un ensayo clínico conducido por Rammohan y colaboradores en el año 2002⁴². Sin embargo, un ensayo ulterior, doble ciego frente a placebo⁴³, no ha sido capaz de demostrar una mejoría de las puntuaciones MFIS del fármaco activo frente al placebo. En cualquier caso, sería aconsejable que se realizaran nuevos estudios más prolongados en el tiempo, para aclarar definitivamente la potencial utilidad de este fármaco con esta indicación. Por el momento, pensamos que, dado que se trata de un fármaco bien tolerado, podría probarse su uso cuando la amantadina no resulta eficaz, especialmente cuando el paciente asocia la fatiga a una hipersomnia diurna idiopática. La dosis óptima oscila entre 100 y 200 mg. diarios, habiéndose observado que dosis de 400 mg. pueden causar un empeoramiento de la fatiga⁴⁴.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Ciertas sustancias de este grupo como la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina se han empleado también en el tratamiento empírico de la fatiga con resultados satisfactorios en casos puntuales⁴⁵, aunque no existen ensayos clínicos bien diseñados que respalden esta práctica.

Aminopiridinas

Las aminopiridinas, que son bloqueantes de los canales de potasio, han demostrado en varios ex-

perimentos que mejoran la conducción nerviosa en axones desmielinizados. Estudios preliminares han demostrado beneficios en los pacientes con EM y sensibilidad al calor⁴⁶. Más recientemente, un estudio con 36 pacientes mostró que la Fampridina de liberación retardada producía una mejoría en la fuerza muscular en extremidades inferiores y en la velocidad de deambulación en los pacientes que recibieron medicación activa frente a los que tomaron placebo. Dosis superiores a 25 mg. se asociaron a convulsiones⁴⁷.

Conclusiones

Nos enfrentamos con un problema frecuente, incapacitante, complejo y de difícil manejo. Parte de la incertidumbre que persiste a pesar de los crecientes esfuerzos de la comunidad científica en aclarar la fisiopatología de este síntoma se debe a la escasez de estudios bien diseñados a los ojos de la Medicina Basada en la Evidencia y con un número suficiente de sujetos. Posiblemente, para ello se haría necesaria la colaboración de varios centros y una metódica caracterización clínica de los sujetos a estudiar.

Para poder aproximarnos de forma ordenada al paciente que aqueja fatiga, podríamos seguir el esquema propuesto por la guía de práctica clínica del Multiple Sclerosis Council⁵, que aconseja revisar las siguientes dimensiones de la fatiga en cada paciente:

A) Dimensiones de la salud física, buscando enfermedades concomitantes que pudieran causar o agravar la fatiga, tales como infecciones, anemia, alteraciones tiroideas, enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas. Asimismo, debemos tratar de reajustar el tratamiento farmacológico y eliminar o minimizar las posibles causas yatrógenas de fatiga, especialmente cuando la fatiga sea la principal queja del paciente.

B) Dimensiones de salud psicológica, tratando de corregir en lo posible la ansiedad, el estrés y la depresión antes de asumir que la fatiga es primariamente debida a la EM.

C) Dimensión del sueño: en la EM pueden producirse desórdenes del sueño primarios y secundarios cuya identificación puede ser difícil, precisando una aproximación estructurada que incluya una evaluación general médica y psicológica, una his-

toria del sueño tanto por el paciente como por su pareja, y una evaluación de la somnolencia diurna.

D) Dimensión esclerosis múltiple:

- Fatiga primaria de la EM: la fatiga puede aparecer muy precozmente en la enfermedad, incluso antes del diagnóstico, y tiende a persistir en el tiempo. Su fisiopatología aún es incierta.

- Fatiga secundaria a la esclerosis múltiple: debida al desacondicionamiento por inmovilización, a la afectación de la musculatura respiratoria o a la espasticidad.

E) Dimensión medio ambiente: considerar el efecto de los aumentos de temperatura en la fatiga de cada paciente.

Una vez aislada la fatiga primaria de la EM, sería también deseable poder aplicar pruebas objetivas que nos ayudasen a cuantificarla de manera fiable, y llevar a cabo nuevos estudios que ayudaran a esclarecer el origen de este problema.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9: 219-227.
- 2.- Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, Stolan CA, Billesberger K, Tillotsun L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2004); 75: 1045-1047.
- 3.- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
- 4.- Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 294-298.
- 5.- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis Washington (DC), Paralyzed Veterans of America; 1998: 1-33.
- 6.- Koseoglu BF, Gokkaya NK, Ergun U, Inan L, Yesiltepe E. Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (4): 261-267.
- 7.- Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253 (11): 1466-1470.
- 8.- Lerdal A, Gullowsen E, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14 (12): 1338-1343.
- 9.- Trojan DA, Arnold D, Collet JP, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, Le Cruguel J-P, Ducruet T, Narayanan S, Arcelin K, Wong AN, Tartaglia MC, Lapierre Y, Caramanos Z, Da Costa D. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler* 2007; 13: 985-995.
- 10.- Wessely S. The measurement of fatigue and chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med* 1992; 85 (4): 189-190.
- 11.- Greim B, Benecke R, Zetl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2: II58-II64.
- 12.- Iriarte J, Katsamakos G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale: a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 10-16.
- 13.- Martínez-Martin P, Catalan MJ, Benito-León J, Ortega A, Zamarbide I, Cubo E. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the Fatigue Impact Scale for Daily Use. *Qual Life Res* 2006; 15: 597-606.
- 14.- Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verzo R, Ramos M, Jansa J: Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11: 76-80.
- 15.- Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2006 17; 6: 27.
- 16.- Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol* 2007; 37 (3): 215-219.
- 17.- Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced

- sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 2002; 25: 154-159.
- 18.- Heesen C, Nowrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K-H, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 34-39.
 - 19.- Filippi M, Rocca MA. Toward a definition of structural and functional MRI substrates of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 263 (1-2): 1-2.
 - 20.- Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome- aetiological aspects. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 257-267.
 - 21.- Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L, Prinster A, Savetier G, Quattrone A, Livrea P, Messina C, Reggio A, Servillo G, Bresciamorra V, Orefice G, Paciello M, Brunetti A, Paolillo A, Coniglio G, Bonavita S, Di Costanzo A, Bellacosa A, Valentino P, Quarantelli M, Patti F, Salemi G, Cammarata E, Simone I, Salvatore M, Bonavita V, Alfano B. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 2007; 263 (1-2): 15-19.
 - 22.- Niepel G, Tench ChR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *J Neurol* 2006; 253 (7): 896-902.
 - 23.- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-1571.
 - 24.- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559-567.
 - 25.- Thiebaut-Greot M, Sacco P, Kermodé AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 (8): 1048-1053.
 - 26.- Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. Evidence of abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995; 18 (12): 1403-1411.
 - 27.- Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 (1 Suppl): S 29-46.
 - 28.- Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006 Apr 15; 243 (1-2): 39-45.
 - 29.- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouck S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2007 Apr 4.
 - 30.- Pozzilli C. Personality and fatigue. *Mult Scler* 2007 13, Suppl 2, S20.
 - 31.- Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49 (6): 641-643.
 - 32.- Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, Onder G, Siva A. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13 (12): 1333-1339.
 - 33.- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12 (4): 481-486.
 - 34.- Téllez N, Comabella M, Julià E, Río J, Tintoré M, Brieva L, Nos C, Montalban X. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult Scler* 2006; 12 (4): 487-494.
 - 35.- Rocca MA, Agosta F, Colombo B, Mezzapesa DM, Falini A, Comi G, Filippi M. fMRI changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients complaining of fatigue after IFNbeta-1a injection. *Hum Brain Mapp* 2007; 28 (5): 373-382.
 - 36.- Matuska K, Mathiowetz V, Finlayson M. Use and perceived effectiveness of energy conservation strategies for managing multiple sclerosis fatigue. *Am J Occup Ther* 2007; 61 (1): 62-69.
 - 37.- LaBan MM, Martin T, Pechur J, Sarnacki S. Physical and occupational therapy in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9 (3): 603-614.
 - 38.- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39 (4): 432-441.
 - 39.- Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13 (1): 113-119.
 - 40.- NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60: 1955-1960.
 - 41.- Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 24; (1): CD002818.
 - 42.- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollack CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two-centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179-183.
 - 43.- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J,

- Lubetzki C, Clanet M; French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64 (7): 1139-1143.
- 44.- Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Ziplo HT, Maide EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249 (8): 983-987.
- 45.- Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V. Fatigue in multiple sclerosis: multi-dimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler* 2004; 10 (4): 462-468.
- 46.- Bever CT, Young D, Anderson PA, Krumholz A, Conway K, Leslie J, Eddington N, Plaisance KI, Panitch HS, Dhib-Jalbut S. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994; 44 (6): 1054-1059.
- 47.- Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, Marinucci L, Blight AR. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler* 2007; 13 (3): 357-368.

DRA. ANA M^a ALONSO TORRES
Unidad de Neuroinmunología.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Málaga.

Clínica

► Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort

Munteis E, Cano JF, Flores JA, Martínez-Rodríguez JE, Miret M, Roquer J.
European Journal of Neurology 2007 September; 14 (9): 1048-1052.

En este trabajo se pretende determinar la prevalencia de los trastornos tiroideos autoinmunes en una cohorte de pacientes de esclerosis múltiple (EM) que no han recibido tratamiento, respecto a la población general. Se estudian de manera prospectiva 93 pacientes de EM junto con 401 sujetos sanos. Se determinan anticuerpos antitiroideos (anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina) junto con la función hormonal tiroidea. La prevalencia de los anticuerpos en los pacientes fue cinco veces mayor, con significación estadística ($p=0,0001$). El hipotiroidismo subclínico también fue significativamente mayor en los pacientes respecto a los controles sanos.

Diagnóstico

► Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis

Klistorner A, Graham S, Fraser C, Garrick R, Nguyen T, Paine M, O'Day J, Grigg J, Arvind H, Billson FA.
Investigative Ophthalmology & Visual Science 2007 October; 48 (10): 4549-4556.

Se analiza la evolución durante un año en la evaluación mediante potenciales evocados de un primer episodio de neuritis óptica en pacientes con posible esclerosis múltiple. Se examinan mediante potenciales evocados visuales 27 pacientes con un primer episodio de neuritis óptica, sin episodios previos, con lesiones en RMN sugestivas de desmielinización. Se determinaron los cambios en la amplitud y la latencia al mes, tres, seis y 12 meses tras el cuadro. En cinco de los pacientes persistía la pérdida de amplitud tras 12 meses, especialmente intensa a nivel central. En el resto de los pacientes se recuperó la amplitud al primer mes,

pero continuó el retraso en la latencia. Este retraso se mantuvo en seis de estos pacientes y mejoró de forma significativa a los 12 meses en los demás. El riesgo de conversión a esclerosis múltiple fue significativamente mayor en los pacientes con pérdida de la amplitud del potencial, seguido por el grupo con retraso permanente en la latencia. Se identifican, por tanto, distintos patrones de evolución de la enfermedad mediante el empleo de potenciales evocados visuales multifocales en pacientes con neuritis óptica y riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple.

► Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis

Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA.
Neurology 2007 November 27; 69 (22): 2085-2092.

Se estudian mediante tomografía de coherencia óptica 326 pacientes de esclerosis múltiple con o sin historia de neuritis óptica, y 94 controles sanos. El espesor de la capa nerviosa de la retina estaba significativamente reducido en los pacientes con historia de neuritis óptica, tanto en el ojo afecto como en el sano, y en los pacientes sin historia de neuritis óptica. Esta reducción se encontró significativamente mayor en los pacientes con formas progresivas de la enfermedad.

► Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis

Wu GF, Schwartz ED, Lei T, Souza A, Mishra S, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Desiderio LM, Cutter GR, Calabresi PA, Udupa JK, Balcer, LJ.
Neurology 2007 December 4; 69 (23): 2128-2135.

Se pretende determinar la relación entre los resultados del test de sensibilidad al contraste de letras y las alteraciones visuales en un grupo de pacientes de esclerosis múltiple. Se determinaron el volumen de lesiones en T2, la fracción parenquimatoasa cerebral total y en las áreas relacionadas con la visión. Se realiza la agudeza visual con bajo con-

traste (2,5% y 1,25%) y la agudeza visual estándar. Se encuentra una buena correlación entre la carga lesional en la RMN y los resultados en el test de sensibilidad al contraste.

■> **Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging**

Ge Y, Jensen JH, Lu H, Helpert J, Miles L, Inglese M, Babb J, Herbert J, Grossman R.

American Journal of Neuroradiology 2007 October; 28 (9): 1639-1644.

Recientemente se han relacionado los depósitos de hierro como factor implicado en la fisiopatología del proceso neurodegenerativo en la esclerosis múltiple. El objetivo de este trabajo es cuantificar el depósito de hierro en la sustancia gris profunda de estos pacientes. Se estudian 17 pacientes y 14 controles con una RMN de 3 Teslas realizándose una técnica de correlación de campo magnético comparando los resultados en la sustancia gris profunda y en sustancia blanca. También se correlacionaron los datos con la carga lesional y los resultados de los test neuropsicológicos en los pacientes. Los resultados muestran un acúmulo mayor en los pacientes que en los controles, con un incremento medio del 24% en el globo pálido, el 39,5% en el putamen y el 30,6% en el tálamo. Se correlaciona de forma significativa con el número total de lesiones en RMN. Además, se encontró una correlación moderada, con significación estadística con los resultados en los test neuropsicológicos. La medición cuantitativa del contenido en hierro mediante correlación de campo magnético demuestra un aumento del acúmulo de hierro en la sustancia gris profunda de los pacientes con esclerosis múltiple. Este acúmulo puede contribuir al deterioro cognitivo y tiene implicaciones en los procesos neurodegenerativos de la esclerosis múltiple.

■> **Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis**

Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, Weinstock-Guttman B, Guttmann CR, Bakshi R.

Neurology 2007 September 18; 69 (12): 1213-1223.

En estudios previos se ha visto especial relación del deterioro cognitivo en los pacientes de esclerosis múltiple con el aumento de tamaño del tercer ventrículo, lo que sugiere una relevancia clínica de la lesión en las estructuras que lo rodean. En este

trabajo se plantea la hipótesis de que el volumen talámico es menor en los pacientes que en la población general, y se relaciona con la función cognitiva. Se estudiaron 79 pacientes y 16 controles con RMN, determinando el volumen del tálamo, la anchura del tercer ventrículo, la atrofia cerebral global, la carga lesional en T2 y las lesiones realzadas con gadolinio. El volumen talámico fue un 16,8% menor en los pacientes de forma significativa, y se correlaciona de forma moderada-intensa con la valoración cognitiva en todas las áreas.

■> **Relationship between the extent of T2 lesions and the onset of secondary progression in multiple sclerosis**

Mostert JP, de Groot JC, Ramsarasing GS, Koch MW, De Keyser J.

European Journal of Neurology 2007 November; 14 (11): 1210-1205.

Se pretende con este trabajo relacionar los hallazgos en la RMN de cráneo con el inicio de una forma clínica progresiva en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. Se revisaron las RMN iniciales de 90 pacientes con forma remitente-recurrente que habían seguido revisiones durante al menos 10 años. Después del periodo de seguimiento, 36 pacientes habían pasado a forma progresiva. La presencia de más de 10 lesiones en T2 aumenta el riesgo de progresión en más del doble. Esto aumenta más aún si al menos una de estas lesiones es confluyente. También se encuentra correlación con la carga lesional en T2, aunque no con la atrofia cerebral. Se encuentra por tanto relación importante entre la extensión de las lesiones en T2 en RMN y la evolución de la enfermedad a una forma progresiva.

Tratamiento

■> **Deferiprone, an orally deliverable iron chelator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis**

Mitchell KM, Dotson AL, Cool KM, Chakrabarty A, Benedict SH, Levine SM.

Multiple Sclerosis 2007 November; 13 (9): 1118-1126.

La dexferoxamina es un quelante del hierro que suprime la actividad de la enfermedad en la encefalomyelitis alérgica experimental y ha sido probada en estudios piloto para la esclerosis múltiple. El régimen de administración de esta sustancia es compli-

cado y propicia las complicaciones. Se han creado quelantes del hierro que eliminan estas complicaciones, y en este trabajo se valora su efecto sobre la EAE. Se administra a los ratones con EAE deferiprone (150 mg/kg) o agua mediante sonda. Los ratones con el fármaco tenían significativamente menos actividad de la enfermedad y niveles más bajos de infiltrados de células inflamatorias. Estos resultados sugieren la necesidad de continuar los estudios con esta sustancia.

■> **Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population**

De las Heras V, De Andres C, Tellez N, Tintoré M, and on behalf of the EMPATIE Study Group, Spain.

Multiple Sclerosis 2007 September; 13 (8): 981-984.

En este estudio se recogen de forma retrospectiva datos de pacientes con esclerosis múltiple que recibieron tratamiento con fármacos inmunomoduladores antes o durante el embarazo. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en España revisando 1.286 registros clínicos, de los cuales aproximadamente un 2% fueron mujeres expuestas a estos fármacos que quedaron embarazadas. La mayoría de los embarazos comenzaron después de suspender los fármacos, pero en algunos casos el embarazo no fue planificado, y se produjo exposición accidental al fármaco en el primer trimestre. La frecuencia de aparición de aborto o malformaciones fue similar en estos casos que en el resto. La tasa de brotes fue menor durante el embarazo, aumentando en el trimestre siguiente al parto. La EDSS media no se modificó durante el estudio.

■> **Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis**

Marrosu F, Maleci A, Cocco E, Puligheddu M, Barberini L, Marrosu MG.

Multiple Sclerosis 2007 November; 13: 1200-1202.

La estimulación del nervio vago se emplea como tratamiento para la epilepsia. En este artículo se presentan los resultados de este tratamiento en tres pacientes de EM con temblor postural cerebeloso y disfagia, encontrándose beneficios después de un periodo de 2 a 3 meses. Estos resultados sugieren una aplicación terapéutica adicional para la estimulación del nervio vago.

■> **Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis**

Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ.

Annals of Neurology 2007 September 21; 62 (5): 452-457.

El objetivo del estudio es demostrar la eficacia y el impacto sobre la calidad de vida de las inyecciones de toxina botulínica en el músculo detrusor en pacientes con esclerosis múltiple. Se trataron 43 pacientes de esclerosis múltiple con incontinencia y urgencia severa con inyecciones de toxina en el detrusor. Se recogieron datos sobre evaluación cistométrica vesical, calidad de vida y uso de medicación para la continencia antes del tratamiento y 4 y 16 semanas después de la inyección. Se encontró mejoría significativa en los episodios de incontinencia y de urgencia urinaria, frecuencia urinaria diaria y nicturia. A pesar de que el 98% de los pacientes debían realizarse autotondajes después del tratamiento, se encontraron mejorías en todas las mediciones de calidad de vida. La duración media del efecto fue de 9,7 meses, y los resultados se mantuvieron en inyecciones repetidas. Como conclusión, el empleo de inyecciones mínimamente invasivas de toxina botulínica muestra una mejoría prolongada en los problemas de incontinencia de los pacientes con esclerosis múltiple.

■> **The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. Results from AFFIRM and SENTINEL**

Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; for the AFFIRM and SENTINEL Investigators.

Neurology 2007 October; 69: 1391-1403.

El objetivo es determinar la incidencia y efectos clínicos de los anticuerpos que aparecen durante el tratamiento con natalizumab. En estos dos ensayos se obtuvieron muestras para determinar la presencia de anticuerpos de forma basal y cada 12 semanas. Los pacientes se clasificaron según esto en positivos transitorios o persistentes según si tenían una sola determinación positiva o más de una. La incidencia de anticuerpos positivos de forma persistente en el estudio AFFIRM es del 6%. En estos pacientes se encuentra una disminución de la eficacia clínica en cuanto a progresión de la disca-

pacidad, tasa de brotes y RMN. Además, presentan una tasa significativamente mayor de efectos adversos con la infusión. Los resultados del ensayo SENTINEL fueron similares, excepto en cuanto a la progresión de la discapacidad, que no mostraba significación. En aquellos pacientes con respuesta clínica subóptima o reacciones con la infusión, debería considerarse la determinación de los anticuerpos contra el natalizumab.

■> **Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab**

Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, AFFIRM and SENTINEL Investigators.
Annals of Neurology 2007 October; 62 (4): 335-346.

En este artículo se presentan los datos de la relación entre la calidad de vida y la actividad de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, y el impacto del tratamiento con natalizumab, según los datos de los estudios AFFIRM y SENTINEL. Se realizaron varios test de forma basal y a la semana 24, 52 y 104 (SF-36 y escala analógica visual). Los resultados basales fueron peores en los pacientes que en la población general, y se correlacionan con la EDSS, la progresión de la discapacidad, el número de brotes y el aumento de volumen de las lesiones cerebrales. En el estudio AFFIRM los pacientes con natalizumab presentaban resultados significativamente mejores en la semana 104. Los resultados demuestran que la calidad de vida está disminuida en los pacientes de esclerosis múltiple recurrente-remitente, correlacionándose con la gravedad de la enfermedad valorada tanto con exploración neurológica como con RMN de cráneo, y mejora significativamente con el tratamiento con natalizumab.

■> **Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis: a 5-year clinical and MRI follow-up**

Buttinelli C, Clemenzi A, Borriello G, Denaro F, Pozzilli C, Fieschi C.
European Journal of Neurology 2007 November; 14 (11): 1281-1287.

El tratamiento con mitoxantrona está aprobado en pacientes con esclerosis múltiple progresiva, o re-

currente-remitente con empeoramiento rápido. Se realiza un estudio prospectivo en abierto para evaluar la eficacia y seguridad de este tratamiento. Se reclutan cincuenta pacientes que reciben 8 mg/m² intravenosos cada 2 meses, hasta un total de 12 infusiones (dos años), con tres años de seguimiento sin tratamiento. Se controló la eficacia del tratamiento mediante clínica y RMN basal, tras el tratamiento y tras cada año de seguimiento. Cinco pacientes (10,2%) debieron abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos. Quince (30,6%) mostraron progresión de la EDSS durante el tratamiento y nueve (18,4%) durante el seguimiento. Al inicio, diecisiete (34,7%) pacientes tenían lesiones que realizaban con gadolinio en la RMN, sólo nueve (18,4%) tras el tratamiento y ninguno tras el seguimiento. Como conclusión se encontró progresión en un tercio de los pacientes durante el tratamiento y un quinto durante el seguimiento. Esto sugiere un efecto beneficioso diferido después del tratamiento con mitoxantrona, tras acabar el cual sólo una pequeña parte de los pacientes presentó progresión de la discapacidad.

■> **Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis**

Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M, Sirén AL, Paulus W, Nave KA, Gold R, Bartels C.
Brain 2007 October; 130: 2577-2588.

Basándose en el efecto neuroprotector multifactorial de la eritropoyetina recombinante humana en modelos experimentales, los autores diseñan este estudio en pacientes con EM crónica progresiva. Los objetivos principales del estudio son evaluar la seguridad de altas dosis de eritropoyetina intravenosa en EM y recoger la primera evidencia de la eficacia potencial en cuanto a parámetros clínicos. Se trataron 8 pacientes de EM, cinco con dosis altas (48.000 IU), tres con dosis bajas (8.000 UI) y dos pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento como controles. Se siguieron durante 54 semanas: 6 semanas previas al tratamiento, 12 semanas de tratamiento con dosis semanales, 12 semanas con dosis cada dos semanas y 24 semanas de seguimiento sin tratamiento. En los pacientes tratados con dosis altas de EPO se encontró una mejoría en los test cognitivos y una reducción en la escala EDSS, que persistió de tres a seis meses tras suspender el tratamiento. En los pacientes con dosis bajas y en los controles no se encontró mejoría. No se observaron efectos adversos ni problemas

de seguridad, y apenas hubo que realizar sangrías. Este estudio piloto demuestra la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados con EPO a altas dosis en pacientes de EM crónica progresiva.

■► **Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis**

Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia MG, Solla M, Frau J, Lorefice L, Massole S, Floris G, Marrosu MG.

Multiple Sclerosis 2007 September; 13 (8): 975-980.

Se analizan los datos de 45 pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente muy activa, con menos de cinco años de historia de la enfermedad,

tratados con mitoxantrona. Se realiza un seguimiento medio de 3,6 años. Un paciente desarrolló leucemia cuatro meses después de acabar el tratamiento. No aparecieron más efectos adversos. Se encontró un significativo aumento en la EDSS y disminución en la tasa de brotes, tanto al final del tratamiento como tras el seguimiento. Al final del tratamiento el 53% de los pacientes no habían aumentado las lesiones activas en T2, y el 73% no mostraba aumento de las lesiones nuevas en T1. Al seguimiento, el 91% de los pacientes tenía parámetros de RMN estables, sin signos de actividad. A pesar de sus potenciales efectos adversos la mitoxantrona debe ser considerada una opción en pacientes seleccionados con formas iniciales muy agresivas de esclerosis múltiple.

ENERO

■> **American Academy of Neurology Winter Conference**
Ciudad: Miami (USA).
Fecha: 18-20 enero 2008.
Más información: <http://www.aan.com/winter08>

■> **3rd Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders**
Ciudad: Delhi (India).
Fecha: 27-28 enero 2008.
Más información: <http://www.kenes.com/isbd>

FEBRERO

■> **The Second International Congress on Gait & Mental Function**
Ciudad: Amsterdam (Holanda).
Fecha: 1-3 febrero 2008.
Más información: <http://www.kenes.com/gait>

■> **III Curso-Seminario de Neurohistoria: Neurociencia en la Cultura Clásica Helenístico-Romana y en el Renacimiento Italiano**
Ciudad: Roma, Florencia y Venecia (Italia).
Fecha: 2-8 febrero 2008.
Más información: <http://www.sen.es/profesionales/historia.htm>

■> **International Symposium on Learning, Memory and Cognitive Function. Mechanisms, Pathology and Therapeutics**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 10-12 febrero 2008.
Más información: <http://www.fundacioncac.es>

■> **Reunión Anual del Consorcio de Neuropsicología Clínica**
Ciudad: Sevilla (España).
Fecha: 14-16 febrero 2008.
Más información: <http://80.24.224.190/neuroinvest/consorcio>

■> **4th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology**
Ciudad: Tel Aviv (Israel).
Fecha: 18-19 febrero 2008.
Más información: <http://www.neurophysiology-symposium.com>

■> **X Reunión de Controversias en Neurología**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 22-23 febrero 2008.
Más información: <http://www.getm.info/inicio.html>

■> **1st European Brain Policy Forum: A Focus on Parkinson's Disease & the European Society**
Ciudad: Bruselas (Bélgica).
Fecha: 27-28 febrero 2008.
Más información: http://www.kenes.com/ebpf2008/Preliminary_scientific_program.pdf

MARZO

■> **VIII Congreso de la Sociedad Española de Neuroraquis**
Ciudad: Bayona la Real, Vigo (España).
Fecha: 5-7 marzo 2008.
Más información: <http://www.8neuro-raquisbayona.com/main.htm>

■> **ASENT 10th Annual Meeting**
Ciudad: Arlington (USA).
Fecha: 6-8 marzo 2008.
Más información: <http://www.asent.org/meetings/index.shtml>

■> **Encuentro Internacional de Neurorrehabilitación**
Ciudad: La Habana (Cuba).
Fecha: 10-14 marzo 2008.
Más información: http://www.sanchattour.com.br/p_mar08_ev2.html

■> **5th Latin-American Congress of Clinical Neurophysiology**
Ciudad: Varadero (Cuba).
Fecha: 11-14 marzo 2008.
Más información: <http://embacu.cubaminrex.cu/Portals/6/5thCongress.doc>

■> **National Ataxia Foundation. 51st Annual Membership Meeting "Blazing a trail in research"**
Ciudad: Las Vegas (USA).
Fecha: 28-30 marzo 2008.
Más información: <http://www.ataxia.org>

Envío de manuscritos

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Esclerosis Múltiple. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Esclerosis Múltiple.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

Secciones de la revista

REVISIONES: trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES: trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR: comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES: crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

Presentación y estructura de los trabajos

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA: el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo -sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA: las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

ILUSTRACIONES: se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES: si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Con la colaboración de:

The logo for Biogen Idec, featuring the text "biogen idec" in a blue, lowercase, sans-serif font. The text is enclosed within a thin blue rectangular border that has a slight 3D effect, with lines extending from the corners. The logo is centered horizontally in the white band.

biogen idec