

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El rol de la vitamina D en la esclerosis múltiple

Ana Mirallave Pescador^{1,2}, Miguel Ángel Hernández Pérez³, Amelia Arnau Santos¹,
Ioanna Hadgigeorgiu³, Manuel Sosa Henríquez^{2,4}

¹Servicio de Neurofisiología Clínica HUNSC. Santa Cruz de Tenerife.

²Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria.

³Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

⁴Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

Multiple sclerosis and autonomic nervous system

Wolfgang H. Jost, Eckart Lensch

Department of Neurology. Deutsche Klinik für Diagnostik.

Wiesbaden, Germany.

Biomarcadores en la esclerosis múltiple: estado actual

E. Cantó, M. Comabella

Unitat de Neuroimmunologia Clínica (UNiC). Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat).

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.
Barcelona.

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Málaga.

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:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres
R. Bustamante Toledo
V. Fernández Sánchez
M. Guerrero Fernández
A. León Martín

L. Leyva Fernández
G. Luque Fernández
J. A. Tamayo Toledo
F. Romero Crespo
A. L. Muñoz Becerra

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño
Txomin Arbizu Urdain
Rafael Arroyo González
Marina Bujanda
Francisco Coret Ferrer
J. A. García-Merino
Miguel Ángel Hernández Pérez
Carlos Hernández Lahoz
Guillermo Izquierdo Ayuso

Madrid
Barcelona
Madrid
Navarra
Valencia
Madrid
Sta. Cruz de Tenerife
Oviedo
Sevilla

Xavier Montalbán Gairin
Fco. Javier Olascoaga Urtaza
Jose María Prieto González
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Albert Saiz Hinarejos
Alberto Tuñón Álvarez
Clara de Andrés de Frutos
Purificación de Castro Lorenzo
Jordi Matías-Guiu Guía

Barcelona
San Sebastián
Santiago de Compostela
Basurto (Vizcaya)
Barcelona
Oviedo
Madrid
Pamplona
Madrid

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito
Carmen Arnal García
Jose Ramón Ara Callizo
Joaquín Argente Alcalá
Manuel Arias Gómez
Julián Benito
Wadih Bowakin Dib
Luís Brieva Ruíz
Inma Bonaventura Ibars
Carmen Durán Herrera
Joaquín Escudero Torrella
Ricardo Fernández Bolaños
Dionisio Fernández Uría
Jesús Foronda Benoga
Pedro García Ruíz-Espiga
Juan Carlos García-Manco
María Pilar Granés Ibáñez
Pedro Guardado Santerías

Getafe (Madrid)
Granada
Zaragoza
Cádiz
S. de Compostela
Móstoles (Madrid)
Valladolid
Lleida
Tarrasa (Barcelona)
Badajoz
Valencia
Sevilla
Asturias
Jaén
Madrid
Bilbao
Lérida
Almería

Miguel Guerrero Fernández
Jose M^a Gutiérrez García
Cristina Iñiguez Martínez
Francisco Lacruz
José Meca Lallana
Celia Oreja Guevara
Ángel Pérez Sempere
Cristina Ramo Tello
Jordi Río Izquierdo
Elena Rodríguez García
Jesús Romero López
Jaume Roquer González
Fernando Sánchez López
Mar Tintoré Subirana
Antonio Uclés
Antonio Yusta Izquierdo
Juan José Zarranz
Imirizaldu

Granada
Valladolid
Zaragoza
Navarra
Murcia
Madrid
Alicante
Badalona
Barcelona
Madrid
Vigo
Barcelona
Córdoba
Barcelona
Sevilla
Guadalajara
Bilbao



C/ Concha Espina, 8 - 1º 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

© 2012

SUMARIO

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**
Volumen IV - Nº 23 - Septiembre de 2012

El rol de la vitamina D en la esclerosis múltiple

Ana Mirallave Pescador^{1,2}, Miguel Ángel Hernández Pérez³, Amelia Arnau Santos¹,
Ioanna Hadgigeorgiu³, Manuel Sosa Henríquez^{2,4}

¹Servicio de Neurofisiología Clínica HUNSC. Santa Cruz de Tenerife. ²Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ³Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ⁴Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

5

Multiple sclerosis and autonomic nervous system

Wolfgang H. Jost, Eckart Lensch

Department of Neurology. Deutsche Klinik für Diagnostik.
Wiesbaden, Germany.

12

Biomarcadores en la esclerosis múltiple: estado actual

E. Cantó, M. Comabella

Unitat de Neuroimmunologia Clínica (UNiC).
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat).
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona.
Barcelona.

20

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.
Hospital Regional
Universitario Carlos Haya.
Málaga.

30

Agenda de congresos

34

4

El rol de la vitamina D en la esclerosis múltiple

ANA MIRALLAVE PESCADOR^{1,2}, MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ PÉREZ³, AMELIA ARNAU SANTOS¹,
IOANNA HADGIGEORGIOU³, MANUEL SOSA HENRÍQUEZ^{2,4}

¹Servicio de Neurofisiología Clínica HUNSC. Santa Cruz de Tenerife. ²Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ³Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ⁴Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN. La esclerosis múltiple es una enfermedad multifactorial. En relación a sus causas medioambientales, la vitamina D ha sido recientemente estudiada como un factor de riesgo potencial a tener en consideración, no sólo como tal, sino también como una posible medida terapéutica a desarrollar en un futuro. La insuficiencia de vitamina D ha sido muchas veces considerada una verdadera pandemia, cuya causa mayor es la ignorancia acerca de que la exposición solar moderada es esencial en la obtención de sus niveles séricos adecuados, además de la dieta. Se acepta hoy en día que la deficiencia de vitamina D existe cuando los niveles séricos de 25(OH)D son menores a 20 ng/ml. Unos niveles menores a 30 ng/ml son, además, reconocidos como insuficiencia. En esta revisión, se ha estudiado la relación evaluada desde hace años entre el debut de la EM y los niveles séricos de vitamina D, tanto en la manera en que esta afecta al debut y progreso de la enfermedad como en la posible adquisición de nuevas medidas terapéuticas basadas en la administración de vitamina D y los riesgos potenciales que tiene administrar dicha vitamina a dosis muy elevadas.

Palabras clave: esclerosis múltiple, vitamina D, tratamiento.

ABSTRACT. Multiple sclerosis is a multifactorial medical condition. In relation to the environmental factors which have been related to its onset, Vitamin D has been recently evaluated and studied as a potential factor to take into consideration not only as a risk factor for the development of MS, but also as a therapeutic measure to develop in the future. Vitamin D insufficiency, has many times been considered as a true pandemic and its main cause is the unawareness that exposure to sunlight is its main source for most human beings in spite of the dietary intake. It is currently accepted that vitamin D deficiency exists when 25(OH)D levels are less than 20 ng/mL, while 25(OH)D levels less than 30 ng/mL are considered indicative of vitamin D insufficiency. In this review, we discuss the relationship that has been studied for years between the onset and development of multiple sclerosis and serum vitamin D levels. We also try to assess the up to date recommendations in a therapeutic manner as to whether or not the daily supplementation of vitamin D may decrease the risk of MS onset or improve its development as well as the possible risks that may appear in relation to the supplementation of high doses of vitamin D.

Key words: multiple sclerosis, vitamin d, treatment.

La esclerosis múltiple (EM), como enfermedad multifactorial, incluye en su desarrollo factores de riesgo tanto genéticos como medioambientales, muchos de los que han sido descritos y son sobradamente conocidos desde hace años. Así como los factores genéticos son en muchas ocasiones inevitables, no puede decirse lo mismo de los factores medioambientales, de entre los que la infección por el virus Epstein-Barr es el más conocido (N1), aunque también se ha relacionado el hábito tabáquico, la dieta y, más recientemente, las concentraciones séricas bajas de vitamina D¹⁻⁴.

Es conocida la acción inmunomoduladora de la vitamina D⁵ y la relación existente entre su déficit y una mayor prevalencia o severidad de enfermedades con etiopatogenia autoinmune y/o crónicas⁶⁻¹². Entre ellas la EM.

La hipótesis basada en el hecho de que la hipovitaminosis D sea un factor de riesgo relacionado

con el desarrollo de la EM fue propuesta por vez primera hace casi 40 años, cuando se estudió la suplementación con vitamina D, calcio y magnesio en un estudio de casos y controles con pacientes afectados de EM, observándose que el número de brotes fue menor en el grupo de pacientes suplementados con los mismos que en los controles¹³. Dicha hipótesis se hizo más sólida, posteriormente, tras el descubrimiento de los efectos inmunomoduladores de la vitamina D¹⁴.

La hipovitaminosis D ha sido considerada en muchas ocasiones como una pandemia del siglo XXI¹⁵. En tal medida, se plantea si realizar cambios en las recomendaciones públicas de salud de forma crítica en cuanto a la prevención de la EM, sabiendo como es que se trata de un factor fácilmente reversible si se siguieran las recomendaciones adecuadas de suplemento dietético y exposición solar. Su relación con la EM será revisada en este artículo.

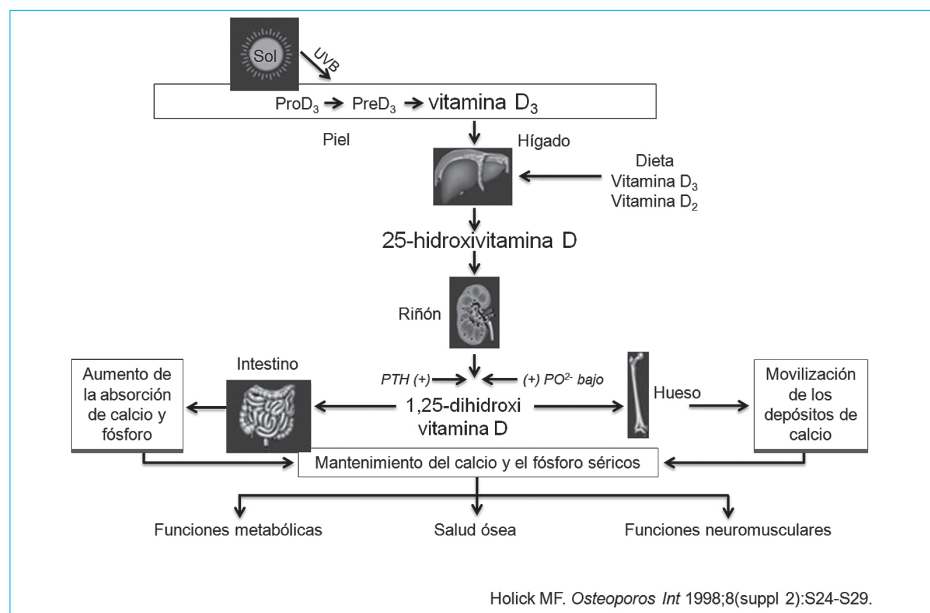


Figura 1 Producción de vitamina D.

□ Vitamina D. Metabolismo y funciones

Los efectos de la vitamina D están mediados por la unión de su forma activa la 1,25-Dihidroxicolecalciferol a su receptor el VDR, que regula la expresión de aproximadamente 500 genes actuando como factor de transcripción^{16, 17}. No obstante, no es posible adquirir esta forma de vitamina D, por lo que su fabricación está implícita en un proceso complejo que incluye la exposición solar y el aporte nutricional de su precursor.

La forma primaria de la vitamina D es el colecalfiferol o vitamina D3 que se adquiere en la dieta en productos ricos en la misma, como la leche, los cereales o el pescado azul, en un rango de 40-400 UI por ración¹⁸ o mediante la exposición solar a los rayos ultravioleta B (UVB) que, en el rango de 290-315 nm, fotolizan el 7-dehidrocolesterol de la piel a vitamina D3 que luego se isomeriza a colecalfiferol. Esta es la mejor forma, pues 20 minutos de exposición solar completa al día producen alrededor de 10 000 UI de la vitamina¹⁹ (Figura 1).

La activación de la vitamina D desde su forma inactiva, el colecalfiferol requiere de 2 hidroxilaciones a su molécula en posiciones 1 y 25. La primera, en posición 25, se realiza a nivel hepático y la segunda, en posición 1 a nivel renal. La 25-hidroxivitamina D se utiliza para medir los valores séricos de la vitamina²⁰.

Los valores analíticos adecuados de 25-hidroxivitamina D son de 50 nmol/L, si bien un mínimo de 75 nmol/L o incluso de 90 nmol/L es lo óptimo para mantener un correcto uso de la misma a todos sus efectos^{21, 22}.

□ Esclerosis múltiple y vitamina D

A partir de la hipótesis inicial planteada acerca de la posible relación entre el desarrollo de EM y la hipovitaminosis D, se han realizado múltiples estudios ecológicos con el fin de pulir la misma. Estos estudios muestran conclusiones alentadoras cuyos contenidos muestran observaciones como que la concentración de vitamina D se relaciona inversamente con el incremento de latitud geográfica al igual que lo hace la duración e intensidad de los rayos UVB, que existen diferencias entre norte y sur (este y oeste en los EEUU) en cuanto a prevalencia de EM independientemente de los factores genéticos o raciales, así como que las mayores diferencias se observan en ausencia de diferencia en latitud. Se ha visto igualmente que individuos de una misma raíz étnica muestran diferentes prevalencias de EM si migran a lugares geográficamente distantes²³.

En cuanto a factores dietéticos, la prevalencia de EM es menor de lo esperado en lugares de latitud alta donde el consumo de pescado azul es mayor²⁴.

Estos hallazgos llevan a la conclusión de que la EM puede tener una relación determinante con el consumo y producción de vitamina D al margen de su relación clásica a factores genéticos de predisposición como ya se especulaba en un principio.

□ Factores genéticos y vitamina D

Aun siendo cierto que los factores ambientales son importantes e imprescindibles en el metabolismo y activación de la vitamina D, no es posible obviar que puedan existir factores genéticos que predis-

pongan a obtener distintos niveles séricos de vitamina D.

En un estudio realizado por Engelman *et al.* en una muestra de americanos hispanos y afro-americanos llevado a cabo mediante el estudio de SNPs asociados al metabolismo de la vitamina D, se pudieron aislar 3 en el genoma de estos individuos que guardaban relación con la DBP (Vitamin D Binding Protein según sus siglas en inglés) que fueron el rs4588 y el rs7041 para la 25(OH)D y el rs4588 también para la 1,25(OH)2D²⁵. Además, existen 3 fenotipos de la misma DBP, que son el 1-1, el 1-2 y el 2-2, a los cuales se pueden atribuir concentraciones séricas crecientes de 25(OH)D de la siguiente manera: más bajas en el fenotipo 1-1, intermedias en el 1-2 y altas en el 2-2²⁶. Por lo tanto, según la bibliografía, existe relación entre la concentración de vitamina D, sobre todo en su forma de 25(OH)D y los polimorfismos de la DBP, si bien quedan por determinar las consecuencias que ello supone en la relación con sus manifestaciones clínicas. No obstante, los datos sugieren que la probabilidad de hipovitaminosis D en estos sujetos vendría en alguna manera determinada por los distintos polimorfismos de la DBP que existen. Otros genes en el punto de mira de la investigación en el momento actual son el CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1, CYP24A1, IL10, IL12B, IL12RB1, IL4R, SPP1, ADRB2, RXRA, NOD2 y VDR²⁷⁻²⁹.

Es sobradamente conocida la relación del haplotipo HLA-DRB1*1501 con el riesgo de desarrollar EM en aquellos sujetos que lo presentan, siendo este riesgo hasta 3 veces mayor en estos³⁰. Existe un estudio publicado por Ramagopalan SV *et al.* en el que se hace referencia al hallazgo de la secuencia del complejo mayor de histocompatibilidad del elemento de respuesta de la vitamina D, el VDRE (*vitamin D response element* por sus siglas en inglés) en la secuencia promotora del HLA-DRB1. En sujetos homocigotos para HLA-DRB1*15, el VDRE se mantuvo intacto en su secuenciación en el promotor, mientras que en haplotipos no asociados a la EM se encontraron grandes variaciones en su secuenciación. Además, en células B en las que se introdujo el HLA-DRB1*15 intacto se mostró una expresión del promotor significativamente aumentada ante la estimulación con 1,25-dihidroxitamina D3 (P=0.002) que no se mantuvo en aquellas en las que se eliminó la secuencia para VDRE en el promotor o en los haplotipos no asociados a EM³¹. De ahí que se pueda establecer la asociación entre haplotipos de HLA relacionados a la EM y el estímulo de su expresión mediado por la vitamina D, de tal forma que los efectos de la 1,25(OH)2D sobre el riesgo de desarrollo de EM dependan de la presencia del HLA-DRB1*15.

De una forma similar, no se ha hallado asociación significativa entre ningún alelo de riesgo de HLA-DRB1*1501 y los niveles de 25(OH)D³².

□ Niveles séricos de vitamina D y EM

Cuando se ha evaluado si existe una asociación directa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de padecer EM, existen aún a día de hoy datos escasos entre la relación establecida en el sentido niveles bajos de vitamina D previos al desarrollo de la enfermedad y el propio desarrollo^{33,34}.

En un estudio publicado por Jama en el año 2006, se llevó a cabo una recogida prospectiva de datos en forma de estudio de casos y controles con miembros de las fuerzas armadas de los estados unidos como muestra para sujetos jóvenes inicialmente sanos que tenían al menos realizados 2 controles séricos de vitamina D durante su servicio antes del inicio sintomatológico de la EM. A cada caso se le asociaron 2 controles sanos. Además, se tuvo en cuenta la raza de los individuos, clasificando la muestra en sujetos caucásicos o hispanos y afro-americanos. Se observó así que los sujetos caucásicos con niveles de más de 99.1 nmol/L séricos de 25(OH)D frente al desarrollo de EM presentaron un *odds ratio* de 0,38 con un intervalo de confianza al 95% de entre 0,19-0,75; P=0.006. Esto significa que niveles de más de 99.1nmol/L de vitamina D comienzan a ser un factor de protección frente al desarrollo futuro de EM. No se obtuvo, no obstante, asociación significativa alguna en individuos de otras razas³⁵.

A diferencia de este estudio que ha realizado sus observaciones de manera prospectiva en el tiempo, hay muchos otros que documentan la manera en que los niveles séricos de 25(OH)D descienden tras el comienzo de la EM. Se ha descrito que la 1,25(OH)2D tiene un papel importante en la homeostasis de las células T en el curso de la EM y que la corrección de sus niveles séricos, podría ser útil en el tratamiento de la enfermedad. Dicho estudio, además, hizo una clasificación de su muestra en los casos, según el tipo de evolución de la enfermedad de cada caso, concluyendo que los niveles de 25(OH)D y de 1,25(OH)2D medidos por ELISA fueron significativamente más bajos en pacientes con EM recurrente remitente que en los controles y que, de estos, los pacientes presentaban niveles aún más bajos durante los brotes. Además, los niveles en pacientes que sufrían una EM primariamente progresiva fueron similares a los mostrados en sus controles. Este hallazgo sugiere que, en cierta manera, los descensos bruscos en niveles séricos de 25(OH)D se relacionan, más que con la progresión clínica de la EM, con la aparición de nuevos brotes de la enfermedad³⁶.

□ Factores medioambientales, vitamina D y EM

Suplemento diario de vitamina D y EM

Uno de los grandes problemas en cuanto a la asociación del abastecimiento diario de vitamina D en relación al riesgo de EM, viene dado por la forma en que dicha vitamina es consumida. La mayoría de sujetos de las muestras ofrecidas en los estudios al respecto, tanto ensayos clínicos prospectivos como estudios de casos y controles, hace referencia a la inclusión de dicha vitamina en la dieta, aunque en forma de complejos multivitamínicos o en forma de alimentos ricos en ella, como puede ser el aceite de pescado en el caso de los países nórdicos. Es por ello que resulta difícil distinguir entre los posibles sesgos que puedan encontrarse en dichos estudios cuando se quiere establecer una relación causal directa entre el consumo de vitamina D y el riesgo de EM. No obstante, aquí se muestran los resultados de dichos estudios, que son, como poco, prometedores.

En un estudio publicado en 2004 en *Neurology* se comparó, en una amplísima cohorte de mujeres, el consumo de vitamina D de todas ellas. Dicho consumo fue evaluado al inicio del estudio mediante un cuestionario y revalorado 4 años después. Así mismo, se midió la incidencia de EM entre las participantes. Se dividió la cohorte en quintiles, comparando la cantidad de vitamina D consumida en forma de suplementos vitamínicos, de donde se pudo observar que el RR en relación a la incidencia de EM comparando las mujeres cuyo consumo era $< 0 = a$ 400 UI/día, en relación con las mujeres sin suplemento de vitamina D fue de 0,59 (IC 95% = 0.38 hasta 0.91)³⁷. Otro estudio del mismo autor, esta vez en adolescentes, obtuvo, no obstante, no tan buenos resultados. En él se llegó a postular que el suplemento de < 400 UI de vitamina D de suplementos vitamínicos se relacionó a una reducción de riesgo de padecer EM, no obstante sin alcanzar significación estadística. Además, el obtener la vitamina D a partir del consumo de leche entera, fuente supuestamente rica en la vitamina, se relacionó con un incremento del riesgo de EM. Concluyendo que el aporte debía de tener algún tipo de control sobre la manera en que se obtiene³⁸.

Junto con estos estudios, existen otros de casos y controles, como por ejemplo uno realizado en Noruega con 119 casos de EM y 251 controles en los que se comparó el consumo de aceite de pescado como fuente rica en vitamina D. En estos, se observó un riesgo significativamente menor de desarrollo de EM en aquellos individuos que comieron pescado de 2 a 3 veces por semana³⁹. De esto es posible concluir que probablemente el aporte correcto de vitamina D sea esencial.

Exposición solar

Como se vio anteriormente, la exposición solar es un factor determinante en la formación de vitamina D. En un estudio de casos y controles con 136 casos de EM y 272 controles, se pudo observar que en ocasiones de mayor exposición solar, sobre todo en pacientes entre 6-15 años (2-3 horas o más al día en verano, fines de semana y vacaciones), el riesgo de padecer EM era menor con un RR de 0.31 (IC al 95% 0.16-0.59). Así dicho estudio postuló que la exposición insuficiente a los rayos UV podía estar relacionada con un riesgo mayor de desarrollar EM⁴⁰.

No obstante, muchos factores están implicados en el hecho de poder seguir una exposición solar correcta y necesaria para la activación de la vitamina D. Además, aunque dichos factores sean recogidos por medio de cuestionarios muy exigentes entre los individuos que forman parte de los estudios realizados, existe una enorme probabilidad de encontrar factores de confusión entre los datos, así como sesgos. No obstante, entre los parámetros estudiados hasta ahora se encuentran el daño actínico, que se postula menor en los casos de EM debido a la menor exposición solar de los mismos⁴¹, la frecuencia de exposición solar en el pasado de los individuos, las profesiones de exterior e incluso el mes de nacimiento o la cantidad de sol a la que los individuos fueron expuestos los primeros meses del nacimiento.

Pese a no existir consenso alguno, de momento, en cuanto a los niveles óptimos de vitamina D medidos en suero, la deficiencia de vitamina D se define por la mayoría de expertos como un nivel de 25-Hidroxivitamina D menor a 20 ng/ml⁴² y se toma por insuficiencia valores de 25-HD menores a 30 ng/ml⁴³. La deficiencia de vitamina D, además, está reconocida como una pandemia cuya causa primera es la falta de consciencia acerca de la exposición solar moderada como factor de importancia mayor. Tanto es así, que incluso en países donde se esperaría una mayor consciencia al respecto y donde se esperaría que la exposición solar fuera mayor, dado que son países soleados por su cercanía al ecuador, se ha podido estudiar que del 30-50% de los niños y adultos sorprendentemente tienen niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/mL⁴⁴⁻⁴⁷. Es por ello que resulta útil tener en consideración los siguientes factores que influyen en los niveles óptimos de 25(OH)D en cuanto a la posible modificación futura de factores medioambientales y sociosanitarios (Tabla I).

□ ¿Vitamina D para la prevención y tratamiento de la EM?

En cuanto a lo anteriormente expuesto a lo largo de esta revisión analizando la relación de la vitamina D

Tabla I Niveles óptimos de 25(OH)D*

<ol style="list-style-type: none"> 1.- Exposición solar moderada (15 minutos/día). 2.- Suplemento dietético adecuado. 3.- Consumo bajo de cafeína. 4.- Abstención al hábito tabáquico. 5.- Latitud. 6.- Color de piel. 7.- Hábitos de vida que potencien la exposición solar adecuada. 8.- Uso de protección solar adecuado. 9.- Suplemento de vitamina D adecuado en los casos en que sea necesario. 10.- Factores genéticos individuales.

*Siendo deficiencia valores <20 ng/ml e insuficiencia menores a 30 ng/ml.

y el riesgo de EM, se señalan datos que suscitan un gran interés en cuanto a sus posibles aplicaciones clínicas. Si bien fuera cierto que los niveles séricos de vitamina D pudieran disminuir el riesgo de debut de EM y de su progresión, sería necesario quizás realizar estudios acerca de las medidas terapéuticas que se puedan ejercer en este sentido, sobre todo delimitando las concentraciones séricas adecuadas y dosis de vitamina D para alcanzarlas.

Los datos al respecto que existen a día de hoy hacen referencia a cifras de vitamina D mayores a 100 ng/ml para reducir el riesgo de EM en un 70%²⁵. Dichas cifras pueden ser alcanzadas mediante el suplemento diario de vitamina D con facilidad, aunque existe controversia acerca de la seguridad de dicha medida pues las cifras necesarias para la suplementación adecuada de la misma son elevadas. Se estima que serían necesarias cifras de 400UI al día de vitamina D para alcanzar niveles séricos óptimos de vitamina D tales que pudieran prevenir el

riesgo de padecer EM en sujetos susceptibles⁴⁸. No obstante, han sido necesarios estudios prospectivos que evalúen la seguridad a largo plazo de la suplementación con altas dosis de vitamina D, ya que aunque existen datos que aseguran que la suplementación por encima de la dietética de vitamina D no presenta un riesgo incrementado de factores adversos, existen dudas acerca de si los mismos han sido adecuadamente diseñados con tal fin⁴⁹. Se ha estudiado que, a largo plazo, dosis de hasta 280.000UI, con una dosificación media semanal de al menos 70.000UI durante 36 semanas, han sido bien toleradas, no existiendo evidencia de hipercalcemia relacionada al tratamiento^{50,51}.

Además, se ha visto que dosis de 10.000 UI diarias son adecuadas para individuos con función renal normal. No obstante, una revisión del Cochrane reciente ha concluido que aún existe la necesidad de realizar ensayos clínicos que tengan en cuenta parámetros radiológicos, inmunológicos y clínicos en cuanto al desarrollo y progresión de la EM cuando se instaura un tratamiento con vitamina D a altas dosis⁵². Con este fin y siguiendo la línea de trabajo más adecuada a partir de los datos ofrecidos, existe publicado un protocolo de ensayo clínico en fase II que relaciona el suplemento de vitamina D a altas dosis y a bajas en un grupo de sujetos con EM en tratamiento con interferón-β1b que mide efectos del mismo mediante aparición de nuevas lesiones en la RMN además de aspectos clínicos de la enfermedad. La hipótesis de trabajo baraja la posibilidad de que altas dosis de vitamina D en relación a bajas son seguras y superiores en cuanto a la reducción de nuevas lesiones radiológicas y en cuanto a aspectos clínicos de la enfermedad⁵³.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-99.
- 2.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-13.
- 3.- Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010 Mar;10(3):421-40.
- 4.- Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011 Jul;17(7):788-93. Epub 2011 Mar 3.
- 5.- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011 Oct;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
- 6.- Sundar IK, Rahman I. Vitamin d and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. *Front Pharmacol* 2011;2:50. Epub 2011 Aug 30.
- 7.- Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, Admon D. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail* 2012 Feb 3. [Epub ahead of print].
- 8.- Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy* 2012 Jan;2(1):45-8. Epub 2012 Jan 18.

- 9.- Anker SD, von Haehling S. Vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. *JAMA* 2012 Feb 15;307(7):722-3.
- 10.- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;25(5):769-81.
- 11.- Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and Vascular Disease: The Current and Future Status of Vitamin D Therapy in Hypertension and Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012 Feb 14. [Epub ahead of print].
- 12.- Pittas AG, Nelson J, Mitri J, Hillmann W, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B; the Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Progression to Diabetes in Patients at Risk for Diabetes: An ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3):565-73. Epub 2012 Feb 8.
- 13.- Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (a viewpoint). Part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Intern J Environ Stud* 1974;6:19-27.
- 14.- Hayes CE, Cantorra MT, Deluca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc soc Exp Biol Med* 1997;216:21-27.
- 15.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 16.- Norman AW. Vitamin D receptor (VDR): new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8.
- 17.- Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system Essentials for good health.
- 18.- Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88 (suppl):558S-64S.
- 19.- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995 61 (suppl): 638S-45S.
- 20.- Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest* 1971;50:2159-67.
- 21.- Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789-95.
- 22.- Hollick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-81.
- 23.- Ebers GC, Sadovnick AD. The Geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiol* 1993;12(1):1-5.
- 24.- Swank RL, Lerstad O, Strom A, et al. Multiple sclerosis in rural Norway it's Geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Eng J Med* May 8;246(19):722-8.
- 25.- Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3381-8.
- 26.- Lauridsen AI, Veestergaard P, Hermann AP, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:15-22.
- 27.- Orton S, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:441-7.
- 28.- Ahn J, Albanes D, Berndt SI, et al. Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30:769-76.
- 29.- Abbas S, Nieters A, Linseisen J, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2008;10:R31.
- 30.- Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-10.
- 31.- Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009;5:e1000369.
- 32.- Ahn J, Stolzenberg-Solomon R, Simon K, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; online April 23. DOI: 10.1093/hmg/ddq155.
- 33.- Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, et al. Higher levels of 25-Hydroxyvitamin D levels are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9-15.
- 34.- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- 35.- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-38.
- 36.- Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132: 1146-60.
- 37.- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62: 60-5.
- 38.- Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(3):479-85.

- 39.- Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the arctic circle. *J Neurol* 2007;254:471-7.
- 40.- Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;9;327(7410):316.
- 41.- Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ* 2003;327:316-20.
- 42.- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
- 43.- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005 Jul;16(7):713-6.
- 44.- Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Annals of nutrition & metabolism* 1984;28(3):181-5.
- 45.- Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *The American journal of clinical nutrition* 2005 Aug;82(2):477-82.
- 46.- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):E53.
- 47.- McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *The Medical journal of Australia* 2001 Feb 5;174(3):150-1.
- 48.- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
- 49.- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1-235.
- 50.- Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:645-51.
- 51.- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch H-M, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
- 52.- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L: Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008422.
- 53.- Dorr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012 Feb 8;13(1):15.

Multiple sclerosis and autonomic nervous system

WOLFGANG H. JOST, ECKART LENSCH
*Department of Neurology. Deutsche Klinik für Diagnostik.
Wiesbaden, Germany.*

ABSTRACT. In the diagnosis and therapy of multiple sclerosis there is less focus on the autonomic nervous system than on the somatic nervous system. Although we have disseminated lesions of the central nervous system resulting in both somatomotor and autonomic disturbances. These involve the cerebral and spinal centers of the autonomic nervous system, as well as the pathway systems. We can see sympathetic and parasympathetic dysfunction. All autonomic functions may be disordered individually or in combined form; especially cardiovascular, urogenital and gastrointestinal functions. Autonomic disturbances should primarily be taken into account on history-taking and clinical examination at any time of the disease. Individual diagnosis and treatment is essential.

Key words: multiple sclerosis, autonomic nervous system, bladder, gut, heart.

RESUMEN. Tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la esclerosis múltiple existe un menor interés por el sistema nervioso autónomo que en las alteraciones del sistema nervioso somático. Sin embargo, en la esclerosis múltiple existen lesiones diseminadas que producen alteraciones en ambos sistemas. Éstas afectan a los centros autonómicos del cerebro y de la médula espinal, así como a sus vías. Por ello podemos observar tanto disfunción del sistema simpático como del parasimpático. Todas las funciones autonómicas pueden alterarse de forma individual o combinada, especialmente las funciones cardiovasculares, urogenitales y gastrointestinales. Las alteraciones autonómicas deben ser consideradas en el momento de realizar la historia y exploración clínicas, en cualquier momento de la enfermedad. Deben individualizarse tanto el diagnóstico como el tratamiento.

Palabras clave: esclerosis múltiple, sistema nervioso autónomo, vejiga, intestino, corazón.

When attempting a simplification of the structure of the nervous system, we usually wind up with a dichotomy that delimits the somatic from the autonomic nervous system. In most diseases, the attention is unfortunately focused on the somatic nervous system with sensibility and motor function alone. This holds particularly true for multiple sclerosis, in which - in terms of diagnosis and treatment - the autonomic nervous system is near nigh being ignored in contrast to the somatic nervous system. Mostly the vegetative symptoms are described, but not analyzed and hardly ever assorted to a morphologic lesion as is done with motor and sensory disturbances. A great number of patients with autonomic dysfunctions are not treated by a neurologist but they are primarily seen by specialists of other medical fields after having been referred to them. This results in diagnostic and/or therapeutic deficits. The neurologist would either pay greater attention to autonomic disorders or cooperate more closely with other specialists. At least as far as diagnosis and treatment is concerned, autonomic disorders should be considered to be of equal importance.

□ Anatomy

The autonomic nervous system is, simply speaking – divided into two efferent parts¹, namely the sympathetic and parasympathetic system. Again, simplifying, we can distinguish central from peripheral

components. The efferences are mostly in the focus, whilst the afferences are often discarded. Lesions in MS may occur throughout the CNS, i.e. in the brain and the spinal cord, impacting on efferent and afferent components of the sympathetic and parasympathetic system. As the lesions are usually no solitary phenomenon, we are dealing with very different and complex clinical pictures at the end.

The sympathetic nervous system originates in the hypothalamus and brain stem, the preganglionic sympathetic neurons of the spinal lateral horn are located in the area C8 to L3. After interchanging into the paravertebral (sympathetic nerve trunk) and prevertebral (autonomic plexus) ganglia, the postganglionic, mostly noradrenergic neurons synaptically connect to their effector organs.

The preganglial neurons of the parasympathetic system are situated in the brain stem and in the sacral segment of the spinal cord. The cranial preganglial axons approach the cephalic ganglia via cranial nerves III, VII, IX and X and postganglially they proceed via cholinergic muscarinergic synapses to the eyes, lacrimal and salivary glands, heart, lungs and gastrointestinal tract. The sacral neurons (S2-S4) control the urogenital tract and anorectum. The enteric nervous system may be considered particularly important as it constitutes an independent part of the autonomic nervous system supplying the gastrointestinal tract from the oral down to the anal region. There is still some dispute even today as to an affer-

ent part belonging to the autonomic nervous system. The presumption prevails that there are afferences from the internal organs, skin and vessels that enter into an automatic control system with the efferences². That apart, there are complex relations that have not been fully elucidated yet³.

□ Diagnosis of autonomic dysfunctions

All autonomic dysfunctions have in common that that diagnostic tests⁴ are valid only in conjunction with medical history and clinical findings, i.e. no test by itself warrants a diagnosis, let alone treatment. Compared with the autonomic disturbances seen in other diseases, we never explicitly know where the lesion is located, whether there might be a number of lesions or whether the lesion will remain a permanent one.

The most extensive testing available pertains to cardiovascular functions. Aside from that there are valid studies referring to the urogenital and gastrointestinal tract. Additional tests are usually confined to special laboratories, and their clinical significance has not yet been sufficiently validated, especially not as far as MS is concerned.

□ Cardiovascular disorders

Heart rate and blood pressure are the paramount parameters of cardiovascular function. It rarely happens that MS-patients spontaneously relate cardiovascular symptoms. On direct questioning though, many patients complain of poor physical performance and they tire easily, but hardly ever do they describe symptoms of orthostatic dysregulation. Cardiovascular function tests, however, frequently disclose clinically relevant disorders of the cardiovascular system. Lacking cardiovascular adaption may sometimes lead to fatigue⁵.

Some work groups found orthostatic dysregulations in up to 25% of the MS patients studied⁶⁻⁸. Other authors^{9, 10} do not recount any abnormalities on orthostatic tests. The same holds true for the reported clinical symptoms. All in all, we should note that orthostatic dysregulation – the cardinal symptom of many autonomic disorders – never comes as the primary symptom or subequivalent of multiple sclerosis, and even in the late stage of disease it is observed only in a small group of patients. The excellent compensation mechanisms developed by the mostly younger patients may explain that phenomenon.

Several work groups carried out standardized serial parasympathetic and sympathetic tests in selected or consecutive patients, partly with controls. The

Function test	Test item	Tested system
Ewing test	Heart rate quotient (30:15 ratio)	Parasympathetic
Breath test	Heart rate difference	Parasympathetic
Valsalva's maneuver	Heart rate quotient (Valsalva's ratio)	Parasympathetic
Schellong's test	Difference in blood pressure	Sympathetic
Grip test	Difference in blood pressure	Sympathetic

results and correlations don't fit in with a uniform picture: Merkelbach and coworkers found the grip test (in 43% of the patients studied) to be most remarkably pointing to a sympathetic dysfunction (see Table I). There is no difference between the varied courses of the disease. McDougall related a 30:15 ratio, implying that a parasympathetic test in 16% of his patients indicated the most common pathology. De Seze makes mention of blood pressure monitoring in orthostasis – a method to test sympathetic function - in 18% as the most frequent abnormality which correlates significantly to a primary or secondary chronic form of disease⁶.

Flachenecker¹¹ found a significant difference between active and inactive illness merely in Valsalva's maneuver – a parasympathetic test.

There are no MS-specific approaches for the treatment of these rare orthostatic problems. Basic measures include an adequate fluid intake and a high-salt diet. Elastic stockings should also be prescribed. As to medication, blood volume can be stabilized by the application of fludrocortisone and a sympathomimetic drugs (midrodrine for instance). Regarding possible disruptions of heart rate variability, there is no treatment to resort to.

□ Disorders of the gastrointestinal tract

Central steering and complex automatic control systems are not only responsible for the parasympathetically guided motility of the gastrointestinal tract as a whole but also for sphincter and continence function. This is why disordered bowel function is one of the typical sequelae of cerebral and spinal lesions of the nervous systems and, in these cases, mostly associated with sensorimotor disturbances aside from damage to autonomic fibers. This enables data on the incidence of gastrointestinal disorders in MS pa-

tients, but whether and to what extent related to the underlying disease cannot be specified, and a clear categorization to a site of lesion oftentimes remains speculative.

On direct questioning, constipation is a complaint given by 36 to 54% of the MS patients¹². This symptomatology is generally rated lower than the symptoms of bladder dysfunction which is usually present as well. It is remarkable that nearly as many patients do report at least transitory anal incontinence¹³. Constipation and incontinence of feces is altogether more common when disordered evacuation of the bladder is a concomitant problem¹⁴.

All of the MS patients complaining about constipation by criteria of set definition, or about anal incontinence that is not temporary, should also be seen by a gastroenterologist and proctologist. MS-induced constipation seems likely in the presence of major damage to the pyramidal tract, secondary to generalized immobility, increased tone of the pelvic floor muscles and paresis of the muscles of the abdomen. A mechanism with paradoxical contractions of the pelvic floor was described, comparable to the corresponding bladder disorder¹⁵. There are no definite data regarding the question as to whether an MS-specific intestinal motility disorder might be caused by impaired afferences of the intestinal mucosa or anus, and by lesions impeding the parasympathetic distribution. Lesions in the dorsal vagal nucleus could at least explain reduced motility involving the entire gastrointestinal tract to the left colonic flexure.

The diagnosis of disturbed bowel function encompasses not only the afore-said interdisciplinary clinical examinations but the determination of colonic transit time and anal manometry as well. These two examinations can help MS patients objectivate their described complaints¹⁶. An electromyographic examination of the external anal sphincter muscle can confirm both increased tonus and increased reflex activation¹⁷. A clinically simple test is the observation of food constituents in the stool, e.g. the passage time of poppy seeds or kernels of corn (3 days maximum). Digital examination is helpful in addition since the rectum shouldn't be filled, and clinical evidence of severe constipation is established when coproliths are felt.

There are no studies yet regarding the diagnosis and treatment of functional disorders of the upper gastrointestinal tract.

Therapeutic procedures to improve impaired intestinal motility are less focused on MS-specific measures than on general ones: Conservative management is recommended in the form of physical activity in spite of handicap, along with an ample fluid intake and dietary changes. Medication includes

laxatives – macrogol for example – and even clysters in some cases. Prucalopride is expected to show some effect but specific data have not been published to date. Digital removal of fecal matter from the rectum may be called for in seriously afflicted patients. Pronounced spasticity of the anal sphincter can be reduced by injecting botulinum toxin into the sphincter. Incontinence of feces requires care by perineal pads and other aids.

□ Dysfunctions of the urinary bladder

The most common and clinically most relevant autonomic disorders entail bladder function. This concerns urinary retention as well as voiding of the bladder. In 5 to 9% of the patients they are even the first manifestation of multiple sclerosis^{18, 19}. In later stages of the illness, approx. 80% of all the patients are suffering from bladder dysfunction^{12, 20}. Complete remission of intermittent bladder dysfunction is basically possible as acute symptoms subside.

The regionally disseminated activity of MS damages structures of the complex automatic control system of neurogenic bladder function at various sites: Via damage to the afferences and the pyramidal tract, spinal lesions in the cervical and thoracic cord will result in reduced central inhibition of the sacral micturition center. This, in turn, leads to uncontrolled voiding of the bladder due to hyperreflexia, to the missing coordination between detrusor activity and sphincter relaxation and largely to increased tone of the sphincters and pelvic floor muscles. Hyporeflexia is substantially rarer²¹. In some cases, disordered voiding of the bladder is caused by a focus in the pontine micturition center. Overall, there just seems to be a soft correlation between the character of bladder dysfunction and the pattern of lesion depicted on MRI. The relation - on the other hand - between the extent of bladder dysfunction and the degree of physical challenge besides pyramidal dysfunction has been corroborated by a good number of authors²¹⁻²³.

This is most likely explained by the highly complex automatic control systems that are synchronously affected at various sites (Figure 1). Detrusor /sphincter dyssynergy (uncoordinated interaction of detrusor and sphincters), is the most common feature followed by detrusor overactivity (uninhibited detrusor contractions even on only minor filling). Formation of residual urine is another clinically relevant problem in MS.

□ Diagnosis of bladder dysfunctions

The diagnosis of bladder dysfunctions in patients with multiple sclerosis rests upon diligent history-

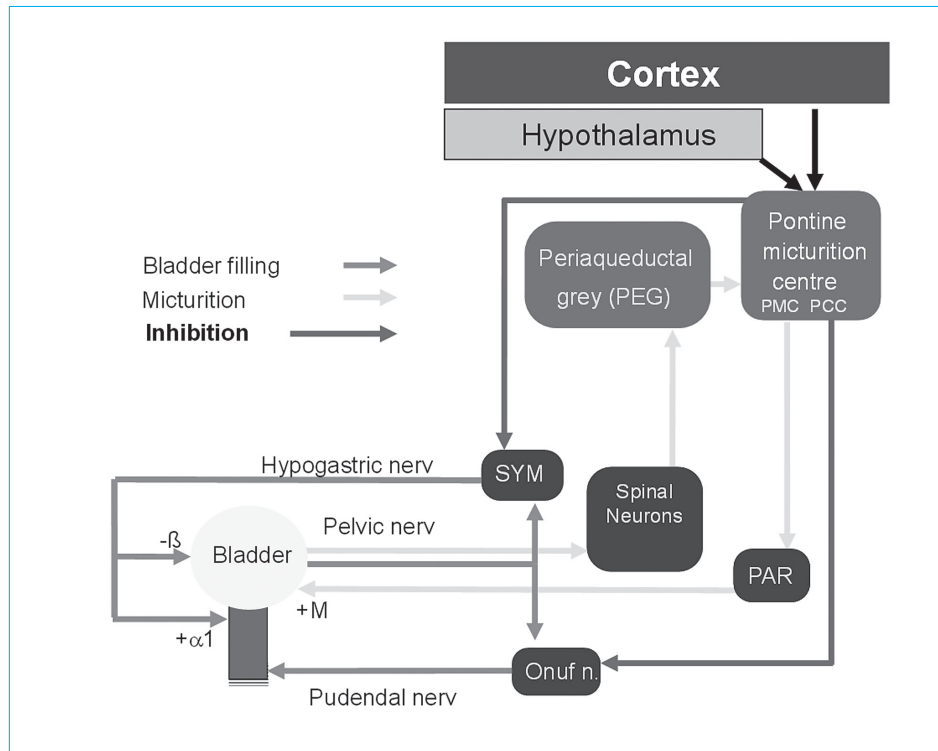


Figure 1 Simplified model of the neurogenic loops in bladder function.

taking. We should always explicitly ask for problems associated with passing water. Pollakisuria is frequently the first symptom the patients mention, repeatedly also in the form of newly observed nocturia. Increased voiding rates are not necessarily felt to be abnormal. Urge symptoms occurring in the later course, however, are often spontaneously related, with initially only imminent or rare incontinence. Urinary tract infections, as a rule, are not playing a decisive part at that stage of bladder dysfunction. By history already, we can distinguish between an urge- or stress-induced incontinence.

Difficult voiding of the bladder is a rare first urological symptom of multiple sclerosis. It is usually spontaneously recounted and should be investigated and treated at once. Both, acute complications and vesical alterations as secondary longterm effects can be prevented that way.

In more advanced stages of the disease, absent storage function as well as incomplete bladder evacuation are entering the clinical picture. Whereas aggravated incontinence particularly makes for social restrictions, associated bladder infections are more frequently seen now owing to the increased formation of residual urine. Contrary to traumatic paraplegic lesions, damage of the upper urinary tract is significantly less common, especially in female MS patients²⁴. Deteriorating bladder function is most often accompanied by likewise slowly progressing

functional disturbance of the sensory and particularly motor pathways to the lower limbs.

Video-guided urodynamic examination - recording bladder filling and voiding - permits the most accurate analysis of impaired bladder function. The data from history and urodynamic findings do not correlate²⁵. Monitored are the internal pressure of the bladder, intrarectal pressure, voided volume, urinary flow and the muscular activity of the pelvic floor. The typical result in MS patients is missing relaxation and/or rising tone of the voluntary sphincters and of the pelvic floor muscles even, which hamper the voiding process. This phenomenon is called detrusor sphincter dyssynergia (DSD). The sonographic determination of residual urine can principally not identify the character of reflex disturbance; it does measure the therapeutically most significant quantity though. It is therefore suitable for therapeutic control and a gross estimate for the need of treatment. Electrophysiologic tests are to little avail. Testing the SSEP of the pudendal nerve helps in the objectivation of the degree of damage to the sensible fibers. An EMG of the voluntary sphincter can provide clues in terms of differential diagnosis.

Aside from DSD typically found in MS patients, there may principally be other bladder disorders as well. In elderly male patients a voiding disorder may be overlaid by urethral narrowing related to prostatic

Active ingredient	Trade name	Dose/day	Principle of action
Oxybutynine	Dridase® Kentera®	2-3 x 5 mg Patch	Muscarine receptor antagonist (M1, M2, M3); spasmolytic, local anesthetic
Tolterodine*	Detrusitol®	2 x 2 mg	M2, M3 receptor antagonist
Trospium*	Spasmex®	3 x 5-15 mg	Quartary amin, no central side effects
Propiverine	Mictonetten® Mictonorm®	3-9 x 5 mg 2-3 x 15 mg	Non selective muscarinergic receptor antagonist Ca-antagonist
Emepronium*	Uro-Ripirin®	2-3 x 165 mg	Antimuscarinic and antinicotinerpic
Flavoxate	Spasuret®	3-4 x 200 mg	Immediately relaxing
Darifenacin*	Emselex®	5-7,5 mg	Selective M3 receptor antagonist
Solifenacin*	Vesikur®	5-10 mg	Selective M3 receptor antagonist
Fesoterodine*	Toviaz®	4-8 mg	Selective M3 receptor-antagonist

*Purely anticholinergic agents.

hyperplasia, and female patients frequently report additional symptoms of stress incontinence. These two differential diagnoses, however, essentially apply to middle-aged people or persons advanced in years.

□ Treatment of disordered bladder function

The therapy of bladder dysfunction has several objectives: For once the suppression of repeated reflexory voiding of the bladder, and secondly relaxation of the sphincters to ameliorate urinary output. Continence is supposed to be maintained and renal function must not be impaired. Inhibition of bladder evacuation is afforded by the drug-induced suppression of parasympathetic activity^{26, 27}. The medications commonly in use are named in Table II along with their pertinent dosage. In some cases, the local injection of botulinum toxin is the therapeutically most efficient approach²⁷⁻²⁹. In many countries this treatment was approved in 2011 after its efficacy had been verified by many controlled studies. Patients with mild urge incontinence will benefit from the anticholinergic action of tricyclic antidepressants.

The initiation of treatment bears the risk of developing residual urine. The sonographic determination of residual urine should thus not be neglected during that period, as is common practice anyways when someone is on other parasympatheticolytic or sympathomimetic medication. Concomitant treatment of the voiding disorder will eventually be indicated when residual volume exceeds 100 ml. Antispastic agents - frequently already used independently of bladder dysfunction - may then be administered. Bladder dysfunction of longer standing is occasionally the only indication for its application.

In spite of differentiated medication, we cannot always prevent increasing formation of residual urine in the course of treatment, or deteriorating continence. These two problems can usually be overcome by intermittent self-catheterism, which requires physical prerequisites, namely adequate manual aptness and a relatively normal adductor tonus. Treatment of paraspasticity may, in some cases, help improve bladder function.

A permanent (indwelling) catheter is the “come-in second” choice for patients who don’t meet these requirements or who fail in the handling of catheterism for whatever reason.

Sacral neuromodulation³⁰ in MS patients has proved successful merely in a few cases. Physiotherapeutic approaches can be tried along with pharmacotherapy. Muscular training of the pelvic floor and feedback techniques enhance the preservation of continence and support relaxation of the voluntary sphincter.

□ Sexual dysfunctions

Sexual dysfunctions are so much more multifactorial in nature than disordered bladder function, and besides, they can be decisively influenced by non organic factors. Extracting that from history is a painstaking job since we are facing a diversity of symptoms, insecurities of physician and patient alike in dealing with the delicate subject. There are hardly any reliable data for comparison.

Erectile dysfunction is the most widely studied single organic symptom in men suffering from MS. Its prevalence is rated approx. 60% in the scientific literature, older studies included³¹⁻³⁴. A sexologic study enrolling MS patients in northern

Germany quotes erectile dysfunction in 42% of the diseased males³⁵. To validate these results it is necessary to consider the data of similar symptoms before the onset of MS, or from a control. The corresponding finding of sexual dysfunction according to DSM-IV in female MS patients has not been systematically researched, and is in particular not reflected in the older literature. The mentioned retrospective inquiry conducted by Beier revealed a prevalence of 18%³⁵. Failure to have an orgasm was reported by a total 51% of the men and by 22% of the women in that study. Neurological surveys with substantially smaller groups recount 64% of the men and 58%, 12% respectively of the women with anorgasmia or a reduced capacity to experience orgasms^{12, 36}. Impaired libido or disturbances of sexual appetite (by DSM-IV nomenclature) seem to be more common in MS-afflicted men. About one third of the patients claims to be affected.

The relation between individual pathway disturbances, the overall degree of disability, and bladder dysfunction with dyspareunia has been repeatedly studied. Sexual dysfunctions worsen in the course of the disease, thus presenting the typical behavior of disordered single function in MS patients. Moreover, it apparently holds true for men that their impotency is largely linked to bladder dysfunction and pyramidal tract lesion²². Women don't seem to encounter anorgasmia in conjunction with bladder dysfunction that extent³⁷. Diminished lubrication and sensory disturbances in the genital region, however, are frequently associated with the sexual problems of female MS patients³⁴.

The far-reaching impact of communicating a diagnosis – unrelated to the actual degree of organically explainable dysfunctions – is illustrated by the fact that the sexual satisfaction of patients and their partners is significantly abated after hearing the diagnosis³⁵.

Diagnostic procedures regarding sexual dysfunctions in MS patients also differ from the comparable situation of previously healthy subjects inasmuch that detailed neurological diagnosis by exclusion can usually be refrained from. An urological and gynecological coevaluation is nonetheless advisable to single out a non-neurologic origin.

Disturbed sensibility can be confirmed by SSEP of the pudendal nerve.

Erectile dysfunction is particularly responsive to treatment²⁶. The introduction of phosphodiesterase-5 inhibitors has made former trials obsolete (yohimbin, apomorphine). A positive effect is reported for up to 90% of the patients³⁸.

Intracavernous prostaglandin injections and vacuum pumps are reserved to exceptions. Should PDE-5 inhibitors be contraindicated, MUSE (medicated urethral system for erection) might be used instead. A truly ascertained drug regimen to treat sexual dysfunctions in female MS patients does not exist. In some cases, lubrication can be improved by the topical application of estrogens.

Other disorders involving the autonomic nervous system

Sympathetic skin response had been studied in different groups of MS patients. Several work groups^{6, 9, 39, 40} relate pathologic results in 40 to 50% of the patients. Both, absence of response as well as delayed response were described; pathologic leg leads being more common. Conspicuous measurements amounted to 94% in some cases⁴¹. Simultaneous clinical symptoms in relation to autonomic dysfunction were not always reported. For some patients, there turned out to be a positive correlation to the duration of their illness, for others to the degree of MS-induced disability.

Pupillometric tests with MS patients have not yet been scrutinized enough. The basically attractive possibility to evaluate an automatic control system by sympathetic and parasympathetic impacts on pupil size is limited by the fact that many patients had suffered from optic neuritis before which resulted in considerable disruption of the physiologic control system. A uniform cardinal parameter could not be established in these measurements. The conclusions drawn from these measurements are incoherent⁴².

Autonomic dysfunctions are not exclusively responsible for symptoms like fatigue, sleep disorders, thermoregulation and pain^{7, 39, 43} albeit being indicative of some sort of a relationship. It will take further basic research to shed more light on that subject.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shields RW. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:2-16.
- 2.- Bennarroch EE. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68:988-1001.

- 3.- Oribe E. Testing autonomic function. In: Appenzeller O (ed). The autonomic nervous system Part I: Normal functions. Handbook of Clinical Neurology 1999;74:595-647.
- 4.- Jost WH, Kirchhöfer U, Bellon AK, Schimrigk K. Funktionsuntersuchungen des autonomen Nervensystems. Z Ges Inn Medizin 1993;48:469-75.
- 5.- Merico A, Piccione F, Levedianos G, Vescovo G, Tonin P. Autonomic and cardiac testing in multiple sclerosis patients complaining fatigue during rehabilitative treatment. Basic Appl Myol 2005;15:87-92.
- 6.- de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F, Saint Michel T, Pruvo JP, Guieu JD, Vermersch P. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. J Neurol 2001;248:297-303.
- 7.- Merkelbach S, Dillmann U, Kölmel C, Holz I, Müller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler 2001;7:320-6.
- 8.- Merkelbach S, Haensch CA, Hemmer B, Koehler J, König NH, Ziemssen T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. J Neurol 2006;253 Suppl 1:I21-25.
- 9.- McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;215:79-85.
- 10.- Sterman AB, Coyle PK, Panasci DJ, Grimson R. Disseminated abnormalities of cardiovascular autonomic functions in multiple sclerosis. Neurology 1985;35:1665-8.
- 11.- Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult Scler 2001;7:327-34.
- 12.- Hennessey A, Robertson NP, Swingle R, Compston DAS. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. J Neurol 1999;246:1027-32.
- 13.- Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis: A population survey. Gastroenterology 1990;98:1538-42.
- 14.- Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. J Neurol 1995;242:105-8.
- 15.- Chia YW, Gill KP, Jameson JS, Forti AD, Henry MM, Swash M, Shorvon PJ. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:31-5.
- 16.- Weber J, Grise P, Roquebert M, Hellot MF, Mihout B, Samson M, Beuret-Blanquart F, Pasquis P, Denis P. Radiopaque markers transit and anorectal manometry in 16 patients with multiple sclerosis and urinary bladder dysfunction. Dis Colon Rectum 1987;30:95-100.
- 17.- Jost WH, Schrank B, Herold A, Leib O. Functional outlet obstruction: Anismus, spastic pelvic floor syndrome, and dyscoordination of the voluntary sphincter muscles. Scand J Gastroenterol 1999;34:449-53.
- 18.- Beer S, Kesselring J. Die Multiple Sklerose im Kanton Bern. Fortschr Neurol Psychiat 1988;56:390-7.
- 19.- Poser S, Poser W, Schlaf G, Firnhaber W, Lauer K, Wolter M, Evers P. Prognostic indicators in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1986;74:387-92.
- 20.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Ebers GC (eds) The diagnosis of multiple sclerosis. Thieme-Stratton Inc, New York, 1984.
- 21.- Patti F, Ventimiglia B, Failla F, Genazzani AA, Reggio A. Micturition disorders in multiple sclerosis patients: neurological, neurourodynamic and magnetic resonance findings. Eur J Neurol 1997;4:259-65.
- 22.- Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatrie 1993;56:245-50.
- 23.- Pozzilli C, Grasso MG, Bastianello S, Anzini A, Salvetti M, Bozzao L, Von Heland M, Fieschi C. Structural Brain Correlates of Neurourologic Abnormalities in Multiple Sclerosis. Eur Neurol 1992;32:228-30.
- 24.- Chancellor MB, Blaivas JG. Urological and sexual problems in multiple sclerosis. Clin Neurosc 1994;2:189-95.
- 25.- Martín C, Salinas J, Fernández-Durán A, Fernández-Gómez J, Jiménez N, Gangoiti L. Genitourinary changes in multiple sclerosis: the need for a urodynamic study. Rev Neurol 2000;30:643-8.
- 26.- Fernández O. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol 2002; 249:1-8.
- 27.- Jost W, Carl S, Haensch CA, Herzog J, Jünemann KP, Seif C, Vance WN: Leitlinie Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen. Thieme – Verlag Stuttgart, 2012.
- 28.- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. Eur Urol 2008;54:181-7.
- 29.- Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch J. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 2004;45:510-5.
- 30.- Hohenfellner M, Dahms SE, Matzel K, Thüroff JW. Sakrale Neuromodulation der Harnblase. Urologe 2000;39:55-63.

- 31.- Lilius HG, Valtonen EJ, Wikstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *Scand J Soc Med* 1976;4:41-4.
- 32.- Miller H, Simpson CA, Yeates WK. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Br Med J* 1965;1:1265-9.
- 33.- Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PM. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984;70:299-306.
- 34.- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Monti Bragadin L, Moretti R, Bonfigli L, Morassi P, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple Sclerosis* 1999;5:418-27.
- 35.- Beier KM, Goecker D, Babinsky S, Ahlers CJ. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose – Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexualmedizin* 2002;9:4-22.
- 36.- Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Multiple Sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995;52:862-8.
- 37.- Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, Cannon TW. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:455-61.
- 38.- Fowler C, Miller J, Sharief M. Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:497.
- 39.- Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253 (Suppl.1): I3-9.
- 40.- Nazhel B, Irkec C, Kocer B. The roles of blink reflex and sympathetic skin response in multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler* 2002;8:500-4.
- 41.- Ellie B, Louboutin JP. Sympathetic skin response is abnormal in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1995;18:185-9.
- 42.- Pozzessere G, Rossi P, Valle E, Froio CP, Petrucci AFG, Morocutti C. Autonomic involvement in multiple sclerosis: a pupillometric study. *Clin Auton Res* 1997;7:315-9.
- 43.- Davis SL, Wilson TE, White AT, Frohman EM. Thermoregulation in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2010;109:1531-7.

Biomarcadores en la esclerosis múltiple: estado actual

E. CANTÓ, M. COMABELLA

Unitat de Neuroimmunologia Clínica (UNiC). Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat). Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondència: Ester Cantó Puig – Unitat de Neuroimmunologia Clínica Hospital Universitari Vall d'Hebron – Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona – Teléfono: 93 274 68 43 – E-mail: ester.canto@vhir.org

RESUMEN. Existe una necesidad de encontrar biomarcadores que capturen los diferentes aspectos de la complejidad y heterogeneidad características de la esclerosis múltiple y permitan ayudar en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Aunque en los últimos años se han realizado un gran número de estudios con el objetivo de identificar nuevos biomarcadores, son muy pocos los que han llegado a la práctica clínica, debido principalmente a su falta de validación. En este trabajo se pretende hacer una revisión de los biomarcadores más relevantes identificados hasta la fecha.

Palabras clave: biomarcador, esclerosis múltiple.

ABSTRACT. In multiple sclerosis (MS), there is a strong need for biomarkers that capture the different aspects of disease complexity and heterogeneity, and aid in the diagnosis and prognosis of MS. Despite the large number of exploratory biomarkers that have been proposed in MS, very few of them reached the condition of clinically useful biomarkers, mainly due to a lack of validation of exploratory biomarkers. In the present review, we summarize the most relevant biomarkers identified to date.

Key words: biomarker, multiple sclerosis.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida y que produce una discapacidad neurológica importante en adultos jóvenes. Hasta el momento no existe una única característica clínica o test diagnóstico que sirva para predecir el subtipo y/o progresión de la enfermedad. Además, la EM se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad, aspecto que dificulta aún más el diagnóstico, pronóstico o predicción de la respuesta al tratamiento. Por esta razón es importante la identificación de biomarcadores en la EM. Un biomarcador es una variable que puede medirse de forma objetiva, indicadora de un proceso biológico normal, de progresión de una enfermedad o de los efectos de una intervención terapéutica.

El objetivo final de la identificación de biomarcadores en la EM es poder disponer de herramientas para predecir quién está en riesgo de desarrollar la enfermedad (biomarcadores predictivos), poder diagnosticar la EM de una forma más temprana (biomarcadores diagnósticos), predecir el curso de la enfermedad una vez diagnosticada (biomarcadores pronósticos), determinar el mecanismo molecular que opera en la enfermedad (biomarcadores específicos de proceso), así como poder predecir la respuesta a los diferentes tratamientos (biomarcadores de respuesta al tratamiento).

En esta revisión se citarán algunos ejemplos de

los biomarcadores potenciales más relevantes que se han descubierto hasta la fecha. A pesar de la importancia de los biomarcadores de imagen en esta enfermedad, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía de coherencia óptica, nos centraremos en los biomarcadores moleculares, que quedan resumidos en la Tabla I.

□ Biomarcadores predictivos

Aunque no se conoce la causa de la enfermedad, se sabe que existe un componente genético importante en su desarrollo. Esta susceptibilidad genética es poligénica y multifactorial¹. Hasta la fecha, el factor genético con más peso que determina el riesgo de EM es el HLA-DRB1*15, mientras que el HLA-A*2 tiene un efecto protector. En un estudio reciente de asociación del genoma completo se ha confirmado que el HLA-DRB1*15:01 es el principal gen que confiere una mayor susceptibilidad para la EM², y en este mismo estudio se identificaron 29 nuevos *loci* asociados con la EM y se confirmaron más de 20 genes asociados previamente con la enfermedad. Entre estos genes se encuentran el IL2RA, TNFRSF1A, IRF8, CD58, EVI5, IL7RA, CD6 y CLEC16A³⁻⁹. En cuanto a CLEC16A, se han descrito, además, diferentes polimorfismos asociados con la EM, por lo que parece que este gen podría tener un papel importante en la patogenia de la enfermedad¹⁰.

Tabla I Resumen de los biomarcadores en función de su utilidad clínica		
Tipo	Biomarcador potencial	Correlación con la EM
Biomarcadores predictivos	HLA-DRB1*1501, CLEC16A, IL2RA, IL7RA, TNFRSF1A, IRF8, CD58, EVI5, CD6 HLA-A2	Incremento del riesgo de EM Protección frente a EM
Biomarcadores diagnósticos	BOC IgG Anticuerpo anti-AQP-4	Criterio diagnóstico Marcador específico de NMO
Biomarcadores pronósticos	BOC IgM anti mielina Chitinase 3-like 1 Fetuina-A	Peor pronóstico EM más agresiva ↓ tiempo de conversión, progresión Conversión (controvertido)
Biomarcadores específicos de proceso:		
- De activación del sistema inmune	↑ IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, osteopontina, CXCL10, CXCL12, CXCL13 ↓ IL-4, IL-10, CCL12, CCL5 ↑ MMP-9 ICAM1 Cystatin C	EM Correlación con actividad clínica EM, peor pronóstico
- De desmielinización	MBP Anticuerpos contra la mielina	EM Correlación con lesiones en RM
- De remielinización	↑ CNTF, NT-3, NT-4, BDNF, GDNF, NGF	Mejor recuperación después de un brote
- De daño axonal	NFL 14-3-3 Tau NAA	EM, peor pronóstico ↓ Tiempo de conversión, progresión EM ↑ Actividad clínica
- De estrés oxidativo	↑ NO ↑ actividad NOS ↑ SOD, MDA, GSH ↓ GPx, GST	EM EM, brote EM
- De activación de la glía	GFAP, S100b	EM, peor pronóstico

BOC: bandas oligoclonales; AQP-4: aquaporina-4; MMP: metaloproteinasas; ICAM: molécula de adhesión intracelular; MBP: proteína básica de la mielina; CNTF: factor neurotrófico ciliar; NT: neurotrofina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; GDNF: factor neurotrófico derivado de células gliales; NGF: factor de crecimiento neural; NF: neurofilamentos; NAA: N-acetilaspártato; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; SOD: superóxido dismutasa; MDA: malondialdehído; GSH: glutatión reducido; GPx: glutatión peroxidasa; GST: glutatión S transferasa; GFAP: proteína ácida fibrilar glial.

Por otro lado, desde hace años se conoce que en los pacientes con EM existe una mayor producción de anticuerpos contra el virus de Epstein Barr, en particular contra una de las proteínas de la cápside del virus, el EBNA-1¹¹. Recientemente se ha descrito que tanto la presencia del HLA-DRB1*15 como la ausencia del HLA-A*2 están asociadas a un mayor título de anticuerpos contra EBNA-1 (especialmente contra el dominio que comprende los aminoácidos 385-420) y la coexistencia de estos tres factores de riesgo (presencia de HLA-DRB1*15, ausencia de HLA-A*2 y título elevado de anticuerpos frente a EBNA-1 (385-420)) incrementan hasta 16 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad¹².

❑ Marcadores diagnósticos

Un diagnóstico preciso y temprano de la EM es de vital importancia, puesto que permitiría un inicio más temprano del tratamiento, reduciendo de esta forma la actividad de la enfermedad y mejorando el pronóstico del paciente¹³.

El diagnóstico de EM requiere de criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio. En cuanto a las determinaciones de laboratorio, en la práctica clínica se utiliza la determinación de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulinas (Ig) G en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con un síndrome clínico aislado (CIS) como herramienta para el diagnóstico de la EM.

En el año 2004 se identificó un auto-anticuerpo específico de enfermedad en el suero de pacientes con neuromielitis óptica (NMO)¹⁴. Posteriormente se describió que la diana de este auto-anticuerpo correspondía a un canal de agua, la aquaporina-4 (AQP-4). La presencia de este auto-anticuerpo se utiliza actualmente como herramienta complementaria para el diagnóstico diferencial de la NMO, a fin de separar esta entidad clínica de la EM clásica¹⁵.

□ Biomarcadores pronósticos

Varios estudios han perseguido como principal objetivo la identificación de biomarcadores pronósticos en pacientes con CIS, con resultados controvertidos, debido a que no existe un protocolo estandarizado de los ensayos de proteómica, ni una selección protocolizada de los grupos de pacientes, de forma que los resultados obtenidos son difícilmente reproducibles¹⁶⁻²⁰. Para intentar solucionar este problema, se han realizado estudios de consenso sobre conceptos generales de biomarcadores, así como intentos de establecer protocolos estandarizados para la recogida y conservación de las muestras en estudios de biomarcadores²¹⁻²⁵.

Uno de los biomarcadores pronósticos más destacados y el único utilizado actualmente en la práctica clínica es la presencia de BOC en pacientes con CIS, donde se ha observado que la presencia de BOC en el LCR de estos pacientes incrementa el riesgo de padecer un segundo episodio de forma independiente a la RM inicial²⁶. Existen estudios con resultados controvertidos respecto a la presencia de anticuerpos en suero contra MBP y MOG en pacientes con CIS y la relación con la conversión de éstos a esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD)²⁷⁻³⁰. Por otro lado, se ha descrito que la presencia de BOC de tipo IgM contra lípidos de la mielina está asociado con una EM remitente-recurrente (EMRR) más agresiva³¹.

Otros biomarcadores potenciales son la chitina-3-like 1, que se ha encontrado incrementada en el LCR de los pacientes con un CIS que convierten a EMCD comparado con aquellos que no lo hacen²⁰, así como en pacientes con formas progresivas de la enfermedad respecto a los pacientes con la forma remitente-recurrente³². Por otro lado, la fetuin-A también se ha planteado como biomarcador, pero existen resultados contradictorios respecto a esta proteína, ya que inicialmente se describió una disminución de los niveles en LCR en los pacientes con CIS que convertían a EM respecto a los que no convertían¹⁹, mientras que posteriormente se ha descrito un incremento de su expresión en pacientes con EM secundariamente progresiva respecto a los controles con otras enfermedades del SNC³³.

□ Biomarcadores específicos de proceso

Otro tipo de marcadores importantes son los biomarcadores relacionados con los procesos patogénicos de la enfermedad, los cuales aportan información sobre los mecanismos implicados y podrían dar lugar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Dentro de este grupo podemos distinguir diferentes grupos de marcadores en función del mecanismo patogénico en la EM:

Biomarcadores de activación del sistema inmunitario

En este grupo se engloban citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, que son los principales reguladores de la inflamación, reclutamiento y migración de las células a los sitios de inflamación. En los pacientes con EM se ha observado un incremento de las citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, osteopontina, CXCL10, CXCL12, CXCL13) y una disminución de las antiinflamatorias (IL4, IL-10, CCL2, CCL5)³⁴⁻⁴⁰.

En la EM las moléculas de adhesión juegan un papel muy importante, en cuanto que ayudan a las células del sistema inmune en la migración a través de la barrera hematoencefálica (BHE) hacia el SNC. La expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) en la EM se ha estudiado ampliamente, encontrando una correlación entre los niveles de ICAM-1 en LCR y la actividad clínica de la enfermedad, así como las lesiones activas en la RM^{41,42}.

Dentro de este grupo también encontramos las metaloproteinasas (MMP), que son enzimas proteolíticas implicadas en la remodelación de la matriz extracelular. De entre todas la metaloproteinasas conocidas, la que parece tener una mayor implicación en la patogenia de la EM es la MMP-9⁴³, y de hecho se han observado niveles de MMP-9 elevados en el suero y el LCR de pacientes con EMRR^{44,45}.

Dentro de los biomarcadores de activación del sistema inmune se encuentra también la cystatin C, un inhibidor de proteasas que tiene un papel importante en la modulación de la activación del sistema inmunitario⁴⁶. En un primer estudio se encontraron niveles disminuidos de la proteína en pacientes con EM en comparación con controles sanos⁴⁷, mientras que en otros dos estudios posteriores se han encontrado niveles elevados de cystatin C en pacientes con CIS y EM en comparación con los controles⁴⁸, además de encontrar una asociación entre niveles elevados y un peor pronóstico⁴⁹.

Biomarcadores de daño axonal

En este grupo destacan la cadena ligera del neurofilamento (NFL), la proteína 14-3-3, la proteína Tau y el N-Acetil Aspartato (NAA). La mayoría de

estudios apuntan a una elevación de los niveles de NFL en los pacientes con EM respecto a los controles y, además, estos niveles se han asociado con un peor pronóstico⁵⁰⁻⁵², aunque en una reciente publicación no observaron diferencias en la concentración de NFL entre pacientes con EM y controles y sí se encontraron diferencias en los niveles de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), siendo los niveles más elevados en los pacientes con EM⁵³. Otra de las proteínas relacionadas con el daño axonal y asociadas con la EM es la proteína 14-3-3. Se ha descrito que la presencia de esta proteína en el LCR de pacientes con un CIS está asociada a un menor tiempo de conversión, una mayor tasa de brotes y un mayor desarrollo de discapacidad⁵⁴, pero en un estudio posterior el mismo grupo concluyó que, aunque la presencia de la proteína 14-3-3 era un marcador muy específico y que indicaba un menor tiempo de conversión de los pacientes y un peor pronóstico, tenía una sensibilidad muy baja, de forma que no se consideró justificable la realización de una punción lumbar para su determinación⁵⁵. Respecto al NAA se ha visto que los niveles de esta proteína son más altos en el LCR de los pacientes con EMRR que en los pacientes con EMSP, y que estos niveles se correlacionan con una mayor actividad de la enfermedad⁵⁶. Por otro lado, existen estudios que relacionan los niveles de proteína Tau en el LCR con la EM, encontrando mayoritariamente niveles de Tau elevados en los pacientes con EM respecto a controles sanos o con otras enfermedades^{57, 58}, mientras que en otros estudios no se observan estas diferencias^{59, 60}.

La existencia de una gran cantidad de estudios con resultados contradictorios en la determinación de proteínas se puede deber principalmente a la falta de un protocolo estándar para la realización de éstos, así como en la selección de los grupos de pacientes, recogida de muestras y almacenaje.

Marcadores de desmielinización

Como biomarcadores de desmielinización se han estudiado productos de degradación de la proteína básica de la mielina (MBP) y anticuerpos contra proteínas de la mielina (anti-MOG, anti-MBP y anti-PLP). Se ha descrito que alrededor de un 80% de los pacientes con EM tienen niveles significativamente elevados de MBP, de forma que esta proteína parece ser un indicador fiable de desmielinización en pacientes con EM⁶¹, aunque estos niveles no tienen un valor pronóstico y no son específicos de la EM, ya que también se encuentran alterados en otras patologías^{62, 63}. Se ha encontrado una correlación entre los niveles de MBP en el LCR y el número de lesiones captantes de gadolinio en la RM⁶⁴, así como una correlación entre la presencia de anticuerpos anti-

mielina y el número de lesiones en T2 y de lesiones captantes de gadolinio en la RM, pero no con el desarrollo de discapacidad ni la conversión a EM^{65, 66}.

Marcadores de remielinización

Nogo-A es una proteína específica del SNC, y se ha observado que inhibe el crecimiento de las neuritas. Aunque inicialmente se identificó esta proteína en el LCR de pacientes con EM, pero no en controles sanos, y se propuso como biomarcador en la EM⁶⁷; posteriormente se refutó esta teoría⁶⁸.

En cuanto a los factores neurotróficos se sabe que son proteínas con la capacidad de prevenir la muerte neuronal y favorecer el proceso de regeneración y remielinización neuronal⁶⁹. Se han encontrado niveles elevados de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico ciliar (CNTF), las neurotrofinas 3 y 4 (NT-3, NT-4), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) y el factor de crecimiento neural (NGF) en pacientes con EM tras un brote, y estos niveles se correlacionan con una mejor o peor recuperación de los brotes, de modo que aquellos pacientes que tenían niveles más altos de estos factores presentaban una mejor recuperación^{70, 71}.

Marcadores de estrés oxidativo

El óxido nítrico (NO) es un radical libre que se encuentra aumentado con la inducción del enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y se piensa que tiene un papel como mediador de la inflamación en la EM. Existen estudios donde se ha encontrado una correlación entre los niveles de metabolitos del NO (nitrito y nitrato) con el cociente de albúmina (lo cual es un indicador de disfunción de la BHE)⁷², así como una mayor actividad de NOS en el LCR de pacientes con EM⁷³, especialmente durante los brotes⁷⁴. También existen otros marcadores de estrés oxidativo, como la glutatión peroxidasa (GPx) y la glutatión S transferasa (GST), que se han encontrado disminuidos en algunos estudios en los pacientes con EM, y otros como la superóxido dismutasa (SOD), el malondialdehído (MDA), el glutatión reducido (GSH), que se han encontrado aumentados en los pacientes con EM⁷⁵⁻⁷⁹. Todos estos estudios apuntan a un papel importante del estrés oxidativo en la EM.

Marcadores de activación de la glía

Dentro de este grupo hay dos marcadores principales: la GFAP y el S100b. En cuanto a la GFAP existen diferentes estudios en los que se encuentran niveles elevados en el LCR de pacientes con EM respecto a los controles^{50, 53, 80} y se han correlacionado niveles elevados de la proteína con un peor pronóstico⁸¹, aunque en este último estudio no se encontraron

diferencias de los niveles de GFAP en LCR de pacientes con EM y controles. Por otro lado, sí que se observaron diferencias en los niveles de S100b entre pacientes con EM y controles, siendo los niveles más altos en los pacientes⁸¹.

□ Biomarcadores de respuesta al tratamiento

Actualmente existe una gran variedad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la EM, que junto con el riesgo de un posible fracaso terapéutico y efectos adversos de estos tratamientos hacen que sea de vital importancia la identificación de biomarcadores asociados con la respuesta al tratamiento, y así poder administrar a cada paciente el tratamiento frente al cual va a responder y no presentará efectos adversos. Este es el campo de la farmacogenómica⁸². La respuesta a fármacos es muy variable entre pacientes, y esto, en parte, es debido a factores genéticos. Los polimorfismos en algunos genes pueden determinar una expresión o actividad diferente de proteínas que regulan la farmacocinética o farmacodinámica de los fármacos⁸³.

Marcadores de respuesta a IFN-β

El IFN-β es un fármaco de primera línea que tiene efectos beneficiosos sobre la mayoría de los pacientes con EM, reduciendo la actividad clínica y radiológica de la enfermedad^{84, 85}. Aun así, hay un porcentaje de pacientes que responde mal al tratamiento. Por esta razón es importante disponer de biomarcadores que permitan identificar antes de iniciar el tratamiento o a los pocos meses de haberlo iniciado a aquellos pacientes que no van a responder al tratamiento.

Hasta la fecha existen dos estudios de farmacogenómica en los que se ha intentado encontrar polimorfismos asociados a la respuesta al tratamiento con IFN-β^{86, 87}. En estos estudios se han encontrado una serie de genes, resumidos en la Tabla II y revisados por Vandebroek y cols.⁸⁸, cuyas funciones en la respuesta al tratamiento con IFN-β deberán ser investigadas más a fondo.

También se han realizado numerosos estudios de expresión génica para identificar perfiles de expresión inducidos por el tratamiento con IFN-β. Uno de los principales marcadores es la proteína MxA, que está codificada por el gen MX1 y se considera uno de los biomarcadores más sensibles y específicos de la bioactividad del IFN-β^{89, 90}. Además se ha visto que la expresión de MxA se reduce con la aparición de anticuerpos neutralizantes contra IFN-β (NABs)⁹¹⁻⁹³, y la presencia de NABs junto con niveles bajos de expresión de MX1 se han asociado a una peor progresión y un mayor número de brotes⁹⁴. En un estu-

dio de expresión génica se encontraron una serie de genes tanto regulados negativamente (IL8, IFNAR1 y CASP10) como aumentados en su expresión (IL6, IFNAR2, IRF1, MX1, STAT1, B2M, IFITM1, TGFB2 e IFIT1) en los pacientes que respondían al tratamiento con IFN-β respecto a los que no lo hicieron⁹⁵. En dos estudios recientes, en los que se determinó la expresión génica a diferentes tiempos antes y después de la administración de IFN-β, se encontraron una serie de genes asociados a la respuesta a tratamiento con IFN-β, 9 de los cuales (IFI44, IFI44L, IFIT1, IFIT2, IFIT3, ISG15, MX1, RSAD2, EIF2AK2) estaban regulados por IFN-β en todos los tiempos de análisis^{96, 97}. En otro estudio reciente se identificó USP18 como un gen que presentó un comportamiento similar al de MX1 y además se expresó de forma diferencial entre pacientes con EM y controles sanos⁹⁸, hallazgo que sugiere un posible papel de USP18 en la patogenia de la enfermedad. Los últimos estudios sugieren que una saturación pre-existente de la activación de las vías del IFN de tipo I en los pacientes antes de iniciar el tratamiento podría estar asociado a una mala respuesta en un subgrupo de pacientes^{99, 100}. En esta misma línea, se han encontrado niveles elevados de IFN-β en el suero de un grupo de pacientes no respondedores comparado con los respondedores antes de iniciar el tratamiento¹⁰¹.

Uno de los principales problemas de los estudios de farmacogenómica es que no se dispone de un grupo control tratado con placebo, de forma que no se pueden identificar aquellos cambios debidos al tratamiento o a la propia evolución de la enfermedad. Además, los criterios de clasificación de respuesta al tratamiento varían entre estudios, lo que añade más variabilidad a los resultados. Finalmente, antes de poder incluir la farmacogenómica en la práctica clínica, los marcadores encontrados tienen que pasar un proceso de validación en cohortes numerosas de pacientes, para poder tener un marcador o conjunto de marcadores fiables de respuesta al tratamiento.

□ Discusión: “bottlenecks” en la búsqueda de biomarcadores

La búsqueda de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de respuesta al tratamiento son de gran importancia en enfermedades complejas como la EM. Aunque la búsqueda de estos biomarcadores es un campo en el que se están produciendo grandes progresos en los últimos años, existen algunos puntos débiles en los estudios que dificultan el paso hacia la práctica clínica de estos biomarcadores. Uno de estos puntos es la poca reproducibilidad de los estudios debido a la utilización de diferentes metodologías de proteómica para la identificación de biomarcadores, y a la

Tabla II Resumen de los genes candidatos para la discriminación entre pacientes respondedores y no respondedores al IFN- β

Símbolo	Gen	Función
Byun y cols.⁸⁶		
HAPLN1	Hyaluronan and proteoglycan link protein 1.	Estabilización de los complejos de proteoglicanos y ácido hialurónico de la matriz extracelular.
GPC5	Glypican 5.	Adhesión celular y control de la proliferación celular
COL25A1	Collagen, tpe XXV, α 1.	Inhibición de la fibrilización del péptido beta amiloide: se une a las fibras de amiloide formando agregados resistentes a proteasas.
ERC2	ELKS/RAB-6-interacting/CAST family member 2.	Parece estar implicado en la liberación de neurotransmisores.
FAM19A1	Family with sequence similarity 19 (chemokine [c-c motif]-like), member A1.	Proteína específica de cerebro. Se postula su acción como quimiocina reguladora del sistema inmune y del sistema nervioso.
NPAS3	Neuronal PAS domain protein 3.	Factor de transcripción neuronal posiblemente involucrado en neurogénesis.
Comabella y cols.⁸⁷		
GRIA3	Glutamate receptor, ionotropic, AMPA3.	Neurotransmisión.
CIT	Citron (rho-interacting, serine/threonine kinase 21).	Regulación de la citoquinesis y desarrollo del sistema nervioso central.
ADAR	Adenosine deaminase, RNA-specific.	Respuesta antiviral de los interferones.
ZFAT	Zinc finger and AT hook domain containing.	Regulación de la transcripción génica involucrado en la apoptosis y supervivencia celular.
STARD13	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 13.	Regulación de la organización del citoesqueleto, proliferación celular y movilidad celular.
ZFH4	Zinc finger homeobox 4.	No conocida.
IFNAR2	Interferon (alfa, beta, omega) receptor 2.	Respuesta antiviral de los interferones.

Revisado por Vanderbroeck y cols.⁹⁰.

baja reproducibilidad de las mismas, así como la falta de protocolización de estas técnicas. Otro punto fundamental es la validación de los biomarcadores. Por ejemplo, en los estudios de *screening* mediante técnicas de proteómica, se han identificado un gran número de proteínas expresadas de forma diferencial entre los grupos de estudio, pero muy pocas llegan a validarse por técnicas de inmunoensayo en cohortes de pacientes independientes. Lo mismo ocurre en el campo de la farmacogenómica, donde también se ha encontrado una larga lista de genes asociados a la buena o mala respuesta al tratamiento, aunque todavía hacen falta estudios donde se validen estos marcadores. Otro punto crítico en la validación de los biomarcadores es la

gran variabilidad entre estudios en la selección de los pacientes, la recogida de las muestras y su almacenaje, lo que contribuye a la baja reproducibilidad de éstos.

Aunque hasta la fecha no se ha podido validar ninguno de estos biomarcadores, hay que tener en cuenta que estos estudios han permitido encontrar proteínas y genes relacionados con la EM y conocer su función en la enfermedad, así como también han proporcionado información sobre la implicación de las diversas vías en la patogenia de la enfermedad, aportando un poco de luz en este campo. Así pues, este tipo de estudios siguen siendo imprescindibles para un conocimiento más profundo de una enfermedad tan compleja como es la EM.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Oksenberg JR, Baranzini SE. Multiple sclerosis genetics--is the glass half full, or half empty? *Nat Rev Neurol* 2010;6(8):429-37.
- 2.- Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476(7359):214-9.
- 3.- Hafler DA, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357(9):851-62.

- 4.- Baranzini SE, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009;18(4):767-78.
- 5.- Hoppenbrouwers IA, et al. EVI5 is a risk gene for multiple sclerosis. *Genes Immun* 2008;9(4):334-7.
- 6.- Rubio JP, et al. Replication of KIAA0350, IL2RA, RPL5 and CD58 as multiple sclerosis susceptibility genes in Australians. *Genes Immun* 2008;9(7):624-30.
- 7.- Weber F, et al. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. *Genes Immun* 2008;9(3):259-63.
- 8.- De Jager PL, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41(7):776-82.
- 9.- Consortium, I.M.S.G. The genetic association of variants in CD6, TNFRSF1A and IRF8 to multiple sclerosis: a multi-center case-control study. *PLoS One* 2011;6(4):e18813.
- 10.- Nischwitz S, et al. More CLEC16A gene variants associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011;123(6): 400-6.
- 11.- Sundstrom P, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;62(12):2277-82.
- 12.- Sundqvist E, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun* 2012;13(1):14-20.
- 13.- Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;287 Suppl 1:S37-45.
- 14.- Lennon VA, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364(9451):2106-12.
- 15.- Cree B. Neuromyelitis optica: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(5):427-33.
- 16.- Irani DN, et al. Cleavage of cystatin C in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006; 59(2):237-47.
- 17.- Hammack BN, et al. Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2004;10(3):245-60.
- 18.- Chiasserini D, et al. CSF proteome analysis in multiple sclerosis patients by two-dimensional electrophoresis. *Eur J Neurol* 2008;15(9):998-1001.
- 19.- Tumani H, et al. CSF proteome analysis in clinically isolated syndrome (CIS): candidate markers for conversion to definite multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2009;452(2):214-7.
- 20.- Comabella M, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(4):1082-93.
- 21.- Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(7):1463-78.
- 22.- Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Dis Markers* 2006;22(4):187-96.
- 23.- O'Connor KC, et al. Comprehensive phenotyping in multiple sclerosis: discovery based proteomics and the current understanding of putative biomarkers. *Dis Markers* 2006;22(4):213-25.
- 24.- Berger T, Reindl M. Multiple sclerosis: disease biomarkers as indicated by pathophysiology. *J Neurol Sci* 2007;259(1-2):21-6.
- 25.- Teunissen CE, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009;73(22):1914-22.
- 26.- Tintore M, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
- 27.- Rauer S, et al. Antimyelin antibodies and the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(6):739-42.
- 28.- Kuhle J, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356(4):371-8.
- 29.- Lim ET, et al. Anti-myelin antibodies do not allow earlier diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(4):492-4.
- 30.- Pelayo R, et al. Antimyelin antibodies with no progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356(4):426-8.
- 31.- Villar LM, et al. CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;211(1-2):101-4.
- 32.- Canto E, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(7):983-90.
- 33.- Harris VK, et al. Bri2-23 is a potential cerebrospinal fluid biomarker in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2010;40(1):331-9.
- 34.- Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. Correlations between IL-4, IL-12 levels and CCL2, CCL5 levels in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neural Transm* 2005;112(6):797-803.
- 35.- Krumbholz M, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain* 2006;129(1):200-11.
- 36.- Sellebjerg F, et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology* 2009;73(23):2003-10.

- 37.- Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler* 2010;17(3):335-43.
- 38.- Ragheb S, et al. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2011;17(7):819-29.
- 39.- Malmestrom C, et al. IL-6 and CCL2 levels in CSF are associated with the clinical course of MS: implications for their possible immunopathogenic roles. *J Neuroimmunol* 2006;175(1-2):176-82.
- 40.- Wen SR, et al. Increased levels of IL-23 and osteopontin in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2012;244(1-2):94-6.
- 41.- Dore-Duffy P, et al. Circulating, soluble adhesion proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis: correlation with clinical activity. *Ann Neurol* 1995;37(1):55-62.
- 42.- Rieckmann P, et al. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41(3):326-33.
- 43.- Lukes A, et al. Extracellular matrix degradation by metalloproteinases and central nervous system diseases. *Mol Neurobiol* 1999;19(3):267-84.
- 44.- Boz C, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(2):124-8.
- 45.- Fainardi E, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(3):294-301.
- 46.- Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci* 2000;57(4):323-9.
- 47.- Nagai A, et al. Cystatin C and cathepsin B in CSF from patients with inflammatory neurologic diseases. *Neurology* 2000;55(12):1828-32.
- 48.- Fiorini M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl* 2007;1(9):963-71.
- 49.- Gajofatto A, et al. Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis: a retrospective study of 53 cases. *Arch Neurol* 2010;67(6):724-30.
- 50.- Norgren N, et al. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(9):1586-90.
- 51.- Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(3):287-92.
- 52.- Kuhle J, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(14):1206-13.
- 53.- Axelsson M, et al. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(5):882-8.
- 54.- Martinez-Yelamos A, et al. 14-3-3 protein in the CSF as prognostic marker in early multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57(4):722-4.
- 55.- Martinez-Yelamos A, et al. CSF 14-3-3 protein assay and MRI as prognostic markers in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of MS. *J Neurol* 2004;251(10):1278-9.
- 56.- Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4(1):32-41.
- 57.- Kapaki E, et al. Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;43(4):228-32.
- 58.- Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 2001;300(2):95-8.
- 59.- Guimaraes I, Cardoso MI, Sa MJ. Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(3):354-6.
- 60.- Colucci M, et al. The 14-3-3 protein in multiple sclerosis: a marker of disease severity. *Mult Scler* 2004;10(5):477-81.
- 61.- Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid measures of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4(6):475-9.
- 62.- Levin SD, et al. Cerebrospinal fluid myelin basic protein immunoreactivity as an indicator of brain damage in children. *Dev Med Child Neurol* 1985;27(6):807-13.
- 63.- Noseworthy TW, et al. Cerebrospinal fluid myelin basic protein as a prognostic marker in patients with head injury. *Crit Care Med* 1985;13(9):743-6.
- 64.- Barkhof F, et al. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 1992;42(1):63-7.
- 65.- Kuhle J, et al. Antimyelin antibodies in clinically isolated syndromes correlate with inflammation in MRI and CSF. *J Neurol* 2007;254(2):160-8.
- 66.- Vogt MH, et al. Cerebrospinal fluid anti-myelin antibodies are related to magnetic resonance measures of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(10):1110-5.

- 67.- Jurewicz A, et al. Soluble Nogo-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(4):283-7.
- 68.- Lindsey JW, Crawford MP, Hatfield LM. Soluble Nogo-A in CSF is not a useful biomarker for multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71(1):35-7.
- 69.- Kerschensteiner M, et al. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 2003;53(3):292-304.
- 70.- Caggiula M, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2005;62(2):176-82.
- 71.- Massaro AR. Are there indicators of remyelination in blood or CSF of multiple sclerosis patients? *Mult Scler* 1998;4(3):228-31.
- 72.- Giovannoni G. Cerebrospinal fluid and serum nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4(1):27-30.
- 73.- Calabrese V, et al. Nitric oxide synthase is present in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis and is associated with increases in cerebrospinal fluid protein nitrotyrosine and S-nitrosothiols and with changes in glutathione levels. *J Neurosci Res* 2002;70(4):580-7.
- 74.- Svenningsson A, et al. Nitric oxide metabolites in CSF of patients with MS are related to clinical disease course. *Neurology* 1999;53(8):1880-2.
- 75.- Syburra C, Passi S. Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr Biokhim Zh* 1999;71(3):112-5.
- 76.- Tasset I, et al. Peripheral oxidative stress in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Biochem* 2012;45(6):440-4.
- 77.- Polidoro G, et al. Superoxide dismutase, reduced glutathione and TBA-reactive products in erythrocytes of patients with multiple sclerosis. *Int J Biochem* 1984;16(5):505-9.
- 78.- Jensen GE, Clausen J. Glutathione peroxidase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1984;63(1):45-53.
- 79.- Acar A, et al. Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2012 Sep;112(3):275-80.
- 80.- Haghghi S, et al. Cerebrospinal fluid markers in MS patients and their healthy siblings. *Acta Neurol Scand* 2004;109(2):97-9.
- 81.- Petzold A, et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain* 2002;125(Pt 7):1462-73.
- 82.- Pappas DJ, Oksenberg JR. Multiple sclerosis pharmacogenomics: maximizing efficacy of therapy. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S62-9.
- 83.- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352(9139):1498-504.
- 84.- PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56(12):1628-36.
- 85.- Francis GS, Rice GP, Alsup JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005;65(1):48-55.
- 86.- Byun E, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65(3):337-44.
- 87.- Comabella M, et al. Genome-wide scan of 500,000 single-nucleotide polymorphisms among responders and non responders to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(8):972-8.
- 88.- Vandenbroeck K, Urcelay E, Comabella M. IFN-beta pharmacogenomics in multiple sclerosis. *Pharmacogenomics* 2010;11(8):1137-48.
- 89.- Pachner A, et al. MxA gene expression analysis as an interferon-beta bioactivity measurement in patients with multiple sclerosis and the identification of antibody-mediated decreased bioactivity. *Mol Diagn* 2003;7(1):17-25.
- 90.- Gilli F, et al. Biological markers of interferon-beta therapy: comparison among interferon-stimulated genes MxA, TRAIL and XAF-1. *Mult Scler* 2006;12(1):47-57.
- 91.- Deisenhammer F, et al. Bioavailability of interferon beta 1b in MS patients with and without neutralizing antibodies. *Neurology* 1999;52(6):1239-43.
- 92.- Pachner AR, Bertolotto A, Deisenhammer F. Measurement of MxA mRNA or protein as a biomarker of IFNbeta bioactivity: detection of antibody-mediated decreased bioactivity (ADB). *Neurology* 2003;61(9 Suppl 5):S24-6.
- 93.- Hesse D, Sellebjerg F, Sorensen PS. Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. *Neurology* 2009;73(5):372-7.
- 94.- Polman CH, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9(7):740-50.

- 95.- Weinstock-Guttman B, et al. Genomic effects of once-weekly, intramuscular interferon-beta1a treatment after the first dose and on chronic dosing: Relationships to 5-year clinical outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2008;205(1-2):113-25.
- 96.- Goertsches RH, et al. Long-term genome-wide blood RNA expression profiles yield novel molecular response candidates for IFN-beta-1b treatment in relapsing remitting MS. *Pharmacogenomics* 2010;11(2):147-61.
- 97.- Serrano-Fernandez P, et al. Time course transcriptomics of IFNB1b drug therapy in multiple sclerosis. *Autoimmunity* 2010;43(2):172-8.
- 98.- Malhotra S, et al. Search for specific biomarkers of IFNbeta bioactivity in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6(8):e23634.
- 99.- van Baarsen LG, et al. Pharmacogenomics of interferon-beta therapy in multiple sclerosis: baseline IFN signature determines pharmacological differences between patients. *PLoS One* 2008;3(4):e1927.
- 100.- Comabella M, et al. A type I interferon signature in monocytes is associated with poor response to interferon-beta in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132(Pt 12):3353-65.
- 101.- Axtell RC, et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med* 2010;16(4):406-12.

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

Etiopatogenia

► Axonal and oligodendrocyte-localized IgM and IgG deposits in MS lesions

Sádaba MC, Tzartos J, Paíno C, García-Villanueva M, Alvarez-Cermeño JC, Villar LM, Esiri MM.
Journal of Neuroimmunology 2012 June 15;247(1-2):86-94.

El objetivo de este estudio es investigar la presencia de IgM e IgG en las lesiones desmielinizantes empleando técnicas inmunohistoquímicas de alta sensibilidad en necropsias de catorce pacientes con EM, cuatro controles sin enfermedad neurológica y cuatro casos de enfermedad inflamatoria del SNC distinta a la EM. En los controles no se encontró IgG ni IgM. De los pacientes con EM se detectó IgM en más o menos el 50% e IgG en el 75% de los pacientes. Estos hallazgos fueron independientes de la duración de la enfermedad, la forma clínica o el estadio de la lesión, encontrándose inmunoglobulinas tanto en lesiones agudas como crónicas activas y crónicas inactivas. Mediante doble inmunofluorescencia se detectó IgG e IgM en los axones y oligodendrocitos de las áreas desmielinizadas. Además, en algunos casos se observaron depósitos de inmunoglobulinas en oligodendrocitos de áreas de sustancia blanca de aspecto normal. La IgG e IgM se halló junto con la fracción C3b del complemento en los axones y oligodendrocitos desmielinizados. Se detectaron inmunocomplejos antígeno-anticuerpo en macrófagos espumosos en las áreas con lesión activa. Todos estos hallazgos estaban ausentes en los casos de patología no neurológica y en los de enfermedad inflamatoria del SNC distinta de la EM.

Clínica

► Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome

Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP.
Multiple Sclerosis 2012 August;18(8):1152-8.

Se presentan los datos de un estudio prospectivo recogiendo datos de 226 brotes en una cohorte de 144 pacientes, realizando evaluaciones de disca-

pacidad, incluyendo *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*, *10-m Timed Walk*, *9-Hole Peg Test (9HPT)*, y *Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)* basalmente, y a los 2, 6 y 12 meses tras el brote. 82 de los pacientes completaron el año de seguimiento sin presentar otro brote. De los brotes recogidos, el 30% fueron graves (cambio en la EDSS > 2.0), de los cuales el 11% no se recuperaron por completo. Todos los pacientes mostraron una mejoría significativa en la evaluación de los dos meses, pero tanto 9HPT como MSIS-29 continuaron mostrando mejoría adicional hasta la evaluación final a los 12 meses. El tiempo medio hasta el siguiente brote fue de 382 días. El único predictor de la severidad del brote fue la menor edad. Aun así, la edad elevada y la gravedad inicial del brote fueron predictores de una mala evolución. Estos datos muestran que la mayoría de la recuperación tras un brote sucede en los dos primeros meses, pero que una mejoría más sutil puede tener lugar hasta más allá de los 12 meses en algunos pacientes.

► Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort

Lebrun C, Le Page E, Kantarci O, Siva A, Pelletier D, Okuda D.
Multiple Sclerosis 2012 September;18(9):1297-302.

Se pretende investigar el impacto del embarazo en estadios presintomáticos de la EM. Se realiza un estudio prospectivo, longitudinal, observacional en 60 mujeres con un Síndrome Radiológico Aislado (RIS), con un seguimiento de 7 años. Durante este tiempo, 7 mujeres quedaron embarazadas. Se realiza una comparación de sus datos clínicos y radiológicos con el resto de pacientes con RIS, estratificándolas por edad. En el grupo con embarazo, el tiempo hasta el primer evento clínico fue significativamente menor, de 15,3 meses (10-18) respecto al resto, que fue de 35,7 meses (8-76), con una diferencia absoluta de 20,4 meses ($p < 0.05$). El número medio de lesiones activas en las RM secuenciales fue significativa-

mente mayor en el grupo de pacientes con embarazo (3.2 ± 1.7) comparado con el otro (1.8 ± 0.6). El riesgo de conversión clínica de las pacientes con RIS y la actividad nueva en RM parece estar influida negativamente por el embarazo

► Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation

Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, Clanet M, Clavelou P, Ouallet JC, Brochet B, Pelletier J, Labauge P, Lebrun C, Lepage E, Le Frere F, Jacq-Foucher M, Barriere P, Wiertlewski S, Laplaud DA.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2012 Aug;83(8):796-802.

Este trabajo pretende comprobar si existe un mayor riesgo de presentar brotes en mujeres con EM tras someterse a un tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV). Se realiza un estudio retrospectivo multicéntrico, sobre datos de 11 años. En este tiempo, se recogen datos de 32 pacientes que se han realizado 70 FIV, 48 empleando agonistas de la liberación de gonadotrofinas y 19 usando antagonistas. Se observó un aumento significativo en la tasa anualizada de brotes en los tres meses siguientes a la FIV, comparados con los tres meses previos y con un periodo control un año antes. Se encontró asociación significativa entre el aumento de la tasa de brotes y el empleo de agonistas, así como con el fracaso de la FIV.

Diagnóstico

► Sensory evoked potentials to predict short-term progression of disability in multiple sclerosis

Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Colicino E, Gilardi E, Deleonardis L, Tronci F, Pugnetti L.
Neurological Sciences 2012 August;33(4):887-92.

Se pretende desarrollar un modelo para predecir la evolución de la discapacidad empleando la EDSS y los potenciales evocados multimodales sensoriales (mEP). Se analizaron de forma retrospectiva los datos de 221 pacientes que realizaron evaluaciones mediante EDSS y mEP en intervalos de tiempo variables a lo largo de 20 años. Mediante un modelo de regresión paramétrica combinando EDSS y mEP se consigue predecir con bastante exactitud el desarrollo de discapacidad a corto plazo en los pacientes con EM, lo que

podría ser utilizado para optimizar las decisiones terapéuticas.

► Assessing the value of spinal cord lesions in predicting development of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes

Patrucco L, Rojas JJ, Cristiano E.
Journal of Neurology 2012 July;259(7):1317-20.

El objetivo de este estudio es determinar el valor de las lesiones en médula espinal como predictor de la conversión a EM en pacientes con Síndrome Clínico Aislado (CIS). Se incluyeron de forma prospectiva 75 pacientes con CIS, sin tratamiento inmunomodulador. Se recogieron distintas variables: sexo, edad al inicio, tipo de síntoma inicial, bandas oligoclonales en LCR, y presencia, número y localización de las lesiones en médula espinal y cerebro en RM. De los pacientes incluidos, 53 (71%) eran mujeres, la edad media al inicio fue de 32,7 años ($SD\pm 7.5$), el tiempo de seguimiento medio de 72,5 meses ($SD\pm 9$; rango 17-104 meses). Se encontraron 11 (14,6%) pacientes con una lesión espinal y 13 (17%) con dos o más lesiones espinales en la RM inicial. De los 23 pacientes (30,6%) que convirtieron a EM, solo 2 tenían una RM espinal normal, 8 tenían una lesión espinal y 13 más de una lesión espinal ($p<0.001$). Tras un análisis multivariable, tener una lesión espinal se asoció de forma significativa con un aumento del riesgo de conversión a EM ($p=0.01$; HR 3.5, IC 95% 2.1-6.9), mientras que la presencia de más de una lesión se asoció de forma independiente con un riesgo muy elevado de conversión a EM ($p<0.001$; HR 5.9; IC 95% 3.2-10.8). Los pacientes con CIS con una RM basal de médula espinal anormal tienen un riesgo mayor de desarrollar una EM clínicamente definida, independientemente de las lesiones cerebrales y de la presencia o no de BOC en el LCR.

► Corpus callosum atrophy - a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study

Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z.
European Neurology 2012 July;68(1):23-7.

En 39 pacientes con EMRR se realiza una RM en el momento basal y un año tras iniciar tratamiento. Se determina el área del cuerpo calloso en un corte sagital, el volumen lesional en T1 y T2, la fracción parenquimatosa cerebral y la atrofia cerebral. Se

pretenden identificar los mejores marcadores para predecir la discapacidad y su evolución durante 9 años. La atrofia del cuerpo calloso durante el primer año resultó el mejor predictor de la discapacidad ($r = -0.56$) y de su aumento tras 9 años ($r = 0.65$). La atrofia del cuerpo calloso de al menos el 2% predice el incremento en la discapacidad con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 73% (odds ratio = 35).

Tratamiento

► Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years

Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, Bar-r A, Traboulsee AL, Reiman LE, O'Connor PW.

Multiple Sclerosis 2012 September;18(9):1278-89.

En un ensayo fase II controlado con placebo de 36 semanas, teriflunomida se mostró bien tolerada y efectiva para reducir las lesiones en RM, en 179 pacientes con EMRR. De los pacientes que completaron este estudio, 147 entraron en una extensión abierta. Los pacientes en tratamiento continuaron con su dosis, y los que estaban con placebo fueron randomizados para recibir 7 o 14 mg/día de teriflunomida. Se presentan los datos de un análisis intermedio. De los 147 pacientes, 62 (42,2%) abandonaron el estudio (19% por efectos adversos relacionados con el tratamiento). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones leves, fatiga, alteraciones sensoriales y diarrea. No se presentaron infecciones oportunistas graves, ni ocurrió ninguna discontinuación debida a infección. La elevación asintomática de alanina aminotransferasa fue frecuente ($\leq 3x$ el límite normal; 7 mg, 64,2%; 14 mg, 62,1%), pero la elevación significativa ($>3x$) fue menos frecuente, y similar en ambos grupos (7 mg, 12,3%; 14 mg, 12,1%). También se presentaron reducciones ligeras en las cifras de neutrófilos, pero ninguna obligó a la discontinuación. La incidencia de neoplasias fue similar a la población general. La tasa anualizada de brotes permaneció baja, con una progresión de la discapacidad mínima, con un beneficio dosis-dependiente para el grupo de 14 mg en cuanto a la mayoría de los parámetros de RM. Según estos datos, teriflunomida muestra un buen perfil de seguridad en estudios hasta 8,5 años.

► Increased cerebral activation after behavioral treatment for memory deficits in MS

Chiaravalloti ND, Wylie G, Leavitt V, Deluca J.

Journal of Neurology 2012 July;259(7):1337-46.

Los déficits en aprendizaje y memoria son frecuentes en los pacientes con EM. En un estudio previo se determinó la eficacia del *modified Story Memory Technique* (mSMT) para mejorar estas áreas en la EM. En este trabajo se presentan los resultados de un ensayo randomizado, doble ciego contra placebo realizado para examinar los cambios en la activación cerebral tras el tratamiento con mSMT. Se incluyeron 16 pacientes, 8 en cada brazo, emparejados por edad, nivel educativo y características de la enfermedad. Se realizó una RM funcional basal y de seguimiento durante la realización de un ejercicio de memoria y aprendizaje. En la RM basal no se encontraron diferencias entre los grupos. Tras el tratamiento, se encontró una mayor activación en el grupo tratado en una amplia red cortical que implicaba regiones frontales, parietales y parahipocampales. Todos los participantes en el grupo tratado mostraron un aumento de la activación en áreas frontales y temporales respecto a la basal. En contraste, el grupo control no mostró cambios significativos en el seguimiento. Se encontró una asociación significativa entre el aumento de la activación en el giro frontal medial derecho y la mejoría en la memoria tras el tratamiento. En este estudio se demuestra la presencia de un cambio significativo en la activación cerebral como resultado de una intervención conductual en memoria en un grupo de pacientes con EM.

► Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Péchoux S, Clerston P, de Paz R, Souberbielle JC.

Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2012 July;5(4):187-98.

Se presentan los datos de un estudio observacional no controlado en el que se administra un suplemento de vitamina D3 (3010 UI/día de media) a 156 pacientes consecutivos con EMRR en tratamiento con fármacos inmunomoduladores de primera línea y niveles séricos iniciales de 25-OH-D menores de 100 nmol/l (40 ng/ml). Se recogieron los brotes previos ($29,8 \pm 10,1$ meses) y posteriores al tratamiento suplementario ($29,1 \pm 8,4$ me-

ses). En 76 pacientes el tratamiento inmunomodulador precedió al tratamiento con vitamina D ($4,2 \pm 2,7$ años) y en 80 pacientes se inició de forma simultánea. Tras el tratamiento suplementario, los niveles de 25-OH-D aumentaron de 49 ± 22 nmol/l a 110 ± 26 nmol/l de media. Se encontró una relación inversa muy intensa entre la tasa de brotes y el nivel de 25-OH-D ($p < 0.0001$), sugiriendo que la vitamina D efectivamente influye en la tasa de brotes. En el análisis multivariable ajustado por

edad, duración de la enfermedad y uso previo de inmunomoduladores, cada 10 nmol de incremento de 25-OH-D se asoció con una reducción en la incidencia de brotes del 13,7%. Dividiendo los pacientes en dos subgrupos según los niveles de 25-OH-D, la tasa de brotes decrece cuando los niveles de 25-OH-D aumentan hasta 110 nmol/l, con una estabilización a partir de esta cifra. Serán necesarios más estudios para determinar completamente el papel de la vitamina D en la EM.

OCTUBRE

■> 8th World Stroke Congress

Ciudad: Brasilia (Brasil).
Fecha: 10-13 octubre 2012.
Más información: <http://www2.kenes.com/stroke/pages/home.aspx>

■> XLI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurorradiología

Ciudad: Alicante (España).
Fecha: 18-20 octubre 2012.
Más información: www.geyseco.es/senr2012

■> European Association of Neurosurgical Societies Congress 2012

Ciudad: Bratislava (Eslovaquia).
Fecha: 24-27 octubre 2012.
Más información: <http://www2.kenes.com/eans>

■> II International Scientific Conference Special Education and Rehabilitation Cerebral Palsy

Ciudad: Novi Sad (Serbia).
Fecha: 25-28 octubre 2012.
Más información: www.cerebralnaparaliza.com

NOVIEMBRE

■> Ataxia research conference

Ciudad: Londres (Reino Unido).
Fecha: 1-3 noviembre 2012.
Más información: www.ataxia.org.uk/pages/research-conferences.html

■> 2nd International congress on neurology and epidemiology

Ciudad: Niza (Francia).
Fecha: 8-10 noviembre 2012.
Más información: <http://www.neuro-conference.com/2012/>

■> Evidence based medicine update for treatments of Parkinson's disease

Ciudad: Toronto (Canadá).
Fecha: 9 noviembre 2012.
Más información: www.movementdisorders.org/education

■> Parkinson's Disease and Other Movement Disorders for the Practitioner

Ciudad: Phoenix (USA).
Fecha: 9-10 noviembre 2012.
Más información: <http://www.mdconferencefinder.com/US/Arizona/Phoenix/Medical-Conferences-2012/Parkinson+27s+Disease+26+Other+Movement+Disorders+for+the+Practitioner+2012-1791.html>

■> 6th Annual Huntington Disease Clinical Research Symposium

Ciudad: Seattle (USA).
Fecha: 10 noviembre 2012.
Más información: <http://events.r20.constantcontact.com/register/event?oeidk=a07e6crwyr4e9511c78&lr=ptlbzdfab>

■> XV Simposium Internacional de Neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico (PIC 2012)

Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 13-17 noviembre 2012.
Más información: www.neurotrauma.net/pic2012

■> International Conference on Neurorehabilitation, ICNR 2012

Ciudad: Toledo (España).
Fecha: 14-16 noviembre 2012.
Más información: www.icnr2012.org

■> American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) Annual Assembly

Ciudad: Atlanta (USA).
Fecha: 15-18 noviembre 2012.
Más información: www.aapmr.org

■> LXIV Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología

Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 20-24 noviembre 2012.
Más información: <http://www.sen.es/agenda/icalrepeat.detail/2012/11/20/2/-/lxiv-reunion-anual-de-la-sen>

■> American Epilepsy Society 66th annual meeting

Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 30 noviembre - 4 diciembre.
Más información: <http://www.aesnet.org/meetings-and-events>

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.- Dirección de correspondencia, teléfono, e-mail.
- 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.

BIIB-SP-0019

Con la colaboración de:

biogen idec