ISSN 1352-4585 | http://journals.sagepub.com/home/msj

Volumen 1 Número 3 Febrero 2020

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

Formerly *Multiple Sclerosis*

Las lesiones en la médula espinal e infratentoriales en el síndrome radiológicamente aislado están relacionadas con una disminución del grosor de la capa de células ganglionares retinianas/plexiforme interna

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Sí

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – No

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Comentario

El registro MSBase: Informe de la práctica clínica

HS Pharma Solutions

Respuestas Múltiples

Programa para pacientes de Synthon-Bagó

Hacer la diferencia en la vida de personas con Esclerosis Múltiple.

Instrucción domiciliaria personalizada

Kit de inicio y material educativo

Atención a consultas

Asesoramiento para gestión de trámites

Te invitamos a tomar contacto con nosotros

Línea gratuita al **0800-999-8432** (de lunes a viernes de 9 a 17 hs)

programa@synthonbago.com.ar

www.synthonbago.com.ar

Synthon-**Bagó**

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL | MSJ

Multiple Sclerosis Journal (ISSN 1352-4585 print; ISSN 1477-0970 online) is published fourteen times a year in January, February, March, April (twice), May, June, July, August, September, October (twice), November, December by SAGE Publications Ltd (London, Thousand Oaks, CA, New Delhi, Singapore, Washington DC and Melbourne), 1 Olivers' Yard, 55 City Road, London, EC1Y 1SP.

Multiple Sclerosis Journal is affiliated with ECTRIMS and ACRTRIMS

Multiple Sclerosis Journal is a peer-reviewed international journal that focuses on all aspects of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and other related autoimmune diseases of the central nervous system.

The journal for your research in the following areas:

- Biologic basis: pathology, myelin biology, pathophysiology of the blood/brain barrier, axo-glial pathobiology, remyelination, virology and microbiome, immunology, proteomics;
- Epidemology and genetics: genetics epigenetics, epidemiology;
- Clinical and neuroimaging: clinical neurology, biomarkers, neuroimaging and clinical outcome measures;
- Therapeutics and rehabilitation: therapeutics, rehabilitation, psy-chology, neuroplasticity, neuroprotection, and systematic management.

Outstanding information presented in a topical based format.

Abstracting and indexing
Please visit journals.sagepub.com/home/msj and click on the 'More' button (under about this journal), then click the Abstracting/Indexing tab to view a full list of databases in which this journal is indexed.

Editorial Manuscripts can be submitted online via http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis

Rights & Permissions
For all rights or permissions queries please contact the Rights & Permissions Department:
SAGE Publications, 1 Oliver's Yard, 55 City Yard, London EC1Y 1SP, UK
Email: journals–permissions@sagepub.co.uk
Fax: +44 (0)20 7324 8600 marked for the attention of the Rights & Permissions Department

WWW
Multiple Sclerosis Journal homepage is: http://journals.sagepub.com/home/msj. Editor's details, scope, subscription prices, re-print order-ing, samplecopy ordering, supplement information and contact names for the publishing, production, marketing and advertising departments are available for all SAGE journals.

Copyright information
© SAGE Publications Ltd, 2019

Apart from fair dealing for the purposes of research or private study, or criticism or review, and only as permitted under the Copyright, Designs and Patent Act 1988, this publication may only be produced, stored or transmitted, in any form or by any means, with the prior permission in writing of the Publishers, or in the case of reprographic reproduc-tion, in accordance with the terms of li-cences issued by the Copyright Licensing Agency or your equiva-lent national reprographic rights or-ganization. US: Authorization to photocopy journal material may be obtained directly from SAGE or through a licence from the Copyright Clearance Center, Inc. (www.copyright.com/). Enquiries concerning reproduction outside those terms should be sent to SAGE Publications.

Disclaimer: The authors, editors, and publisher will not accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made in this publication. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

C O P E COMMITTEE ON PUBLICATION ETHICS

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

journals.sagepub.com/home/msj

Editor-in-Chief
Alan J Thompson
Faculty of Brain Sciences, UCL, UK

Editor for the Asia Pacific
William (Bill) Carroll
Sir Charles Gairdner Hospital, Australia

Editor for the Americas
Jeffrey Cohen
Cleveland Clinic, USA

Editor for Europe
Jeroen Geurts
VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Editor for Topical Reviews
Alex Rae-Grant
Cleveland Clinic, USA

Co-editors for Controversies in MS
Jaume Sastre-Garriga
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Spain

Matilde Inglese
Mount Sinai School of Medicine, USA

Editor for Clinical Cases/Social Media Editor
Wallace Brownlee
University College London, UK

Co-editor
Bernhard Hemmer
Technische Universität München, Germany

Associate Editors

Takahiko Saida
Kansai Multiple Sclerosis Center, Japan
[President, PACTRIMS]

Jack Antel
Montreal Neurologic Institute, Canada
[ACTRIMS representative]

Jorge Correale
Institute for Neurological Research, Argentina
[President, LACTRIMS]

Editor en español
Dr. Carlos Alejandro Vrech

Editorial Board

Nathalie Arbour
Université de Montréal, Canada

Sergio Baranzini
University of California San Francisco, USA

Frederik Barkhof
Vrije Universiteit, The Netherlands and University College London, Institutes of Biomedical Engineering and Neurology, UK

Ralph Benedict
University of Buffalo, USA

Jeff Bennett
University of Colorado, Denver, USA

Alexey Boyko
Pirogov's Russian National Research Medical University, Russia

Simon Broadley
Griffith University, Australia

Peter A Calabresi
Johns Hopkins, USA

Nancy Chiaravalloti
Kessler Foundation, USA

Olga Ciccarelli
University College London, Institute of Neurology, UK

Manuel Comabella
Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya, Spain

Giancarlo Comi
Vita-Salute San Raffaele University and Scientific Institute, Italy

Gary Cutter
University of Alabama at Birmingham, USA

Ulrik Dalgas
Aarhus University, Denmark

Gabriele DeLuca
University of Oxford, UK

Philip L De Jager
Brigham and Women's Hospital, USA

Suhayl Dhib-Jalbut
UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, USA

Martin Duddy
Royal Victoria Infirmary, UK

Ranjan Dutta
Cleveland Clinic, USA

Franz Fazekas
Universitätsklinik für Neurologie, Austria

Anthony Feinstein
University of Toronto, Canada

Peter Feys
Hasselt University, Belgium

Robert Fox
Cleveland Clinic, USA

Robin Franklin
University of Cambridge, UK

Mark Freedman
The Ottawa Hospital-General Campus, Canada

Jennifer Freeman
University of Plymouth, UK

Reinhard Hohlfeld
Ludwig-Maximilians University, Germany

Hanneke Hulst
VU MS Centre Amsterdam, Netherlands

Michael Hutchinson
St. Vincent's University, Hospital, Republic of Ireland

Tomas Kalincik
University of Melbourne, Australia

Joep Killestein
VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Ho J. Kim
Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Korea

Jun-ichi Kira
Kyushu University, Japan

Tanja Kuhlmann
University of Münster, Germany

Catherine Lubetzki
Salpêtrière Hospital, France

Ruth Ann Marrie
University of Manitoba, Canada

Gianvito Martino
San Raffaele Scientific Institute, Italy

Veronique Miron
University of Edinburgh, UK

Xavier Montalban
Vall d'Hebron University Hospital, Spain

Kassandra Munger
Harvard School of Public Health, USA

Maria Pia Amato
Department of Neurofarba, University of Florence, Italy

Anne-Louise Ponsonby
Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Australia

Daniel Reich
National Institutes of Health, Translational Neuroradiology Unit, USA

Maria Rocca
San Raffaele Hospital, Italy

Shiv Saidha
John Hopkins Hospital, USA

Maria Pia Sormani
University of Genoa, Italy

Mar Tintore
Hospital Vall d'Hebron, Spain

Carmen Tur
University College London, UK

Eluen Ann Yeh
The Hospital for Sick Children (SickKids), Canada

Editorial Office/Submissions Co-ordinator Rowena Kemp

HS Pharma Solutions

Edición en Español producida por HS Pharma Solutions S.R.L. **info@hspharmasolutions.com**

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL | MSJ

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

8 Las lesiones en la médula espinal e infratentoriales en el síndrome radiológicamente aislado están relacionadas con una disminución del grosor de la capa de células ganglionares retinianas/plexiforme interna
Angeliki Filippatou, Thomas Shoemaker, Megan Esch, Madiha Qutab, Natalia González-Caldito, Jerry L Prince, Ellen M Mowry, Peter A Calabresi, Shiv Saidha y Elias S Sotirchos

CONTROVERSIAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

18 Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Sí
Juan Ignacio Rojas, Liliana Patrucco y Edgardo Cristiano

20 Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – No
Declan T Chard y S Anand Trip

22 Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Comentario
Georgina Arrambide y Mar Tintore

REVISIÓN DE ACTUALIDAD

24 El registro MSBase: Informe de la práctica clínica
Tomas Kalincik y Helmut Butzkueven

Affiliated with the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), the Latin American Committee on Treatment and Research of Multiple Sclerosis (LACTRIMS) and Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS). MSJ is the official journal of the European Charcot Foundation.

European Charcot Foundation

RIMS REHABILITATION IN MULTIPLE SCLEROSIS
European network for best practice and research

Artículo de investigación original

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(14) 1878–1887
DOI: 10.1177/1352458518815597

© The Author(s), 2018.

Pautas de reutilización del artículo: sagepub.com/journalspermissions

Correspondencia a:
ES Sotirchos
Division of Neuroimmunology and Neurological Infections, Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 N. Wolfe St., Baltimore, MD 21287, USA.
ess@jhmi.edu

Angeliki Filippatou
Thomas Shoemaker
Megan Esch
Madiha Qutab
Natalia González-Caldito
Ellen M Mowry
Peter A Calabresi
Shiv Saidha
Elias S Sotirchos
División de Neuroinmunología e Infecciones Neurológicas, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

Jerry L Prince
Departamento de Ingeniería Eléctrica e Informática, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

Las lesiones en la médula espinal e infratentoriales en el síndrome radiológicamente aislado están relacionadas con una disminución del grosor de la capa de células ganglionares retinianas/plexiforme interna

Angeliki Filippatou, Thomas Shoemaker, Megan Esch, Madiha Qutab, Natalia González-Caldito, Jerry L Prince, Ellen M Mowry, Peter A Calabresi, Shiv Saidha y Elias S Sotirchos

Resumen

Antecedente: El papel de las imágenes retinianas con la tomografía de coherencia óptica (TCO) en la evaluación de los individuos con síndrome radiológicamente aislado (SRA) en gran parte sigue sin explorarse.

Objetivo: Evaluar los grosores de las capas retinianas en el SRA y examinar sus relaciones con rasgos clínicos que parecen indicar un aumento del riesgo de conversión a esclerosis múltiple (EM).

Métodos: Un total de 30 sujetos con SRA y 60 controles sanos (CS) emparejados por la edad y el sexo se sometieron a imágenes retinianas con una TCO de dominio espectral, seguida de una segmentación automática de las capas retinianas.

Resultados: En términos generales, los grosores de las capas retinianas no difirieron entre el SRA y los CS. Sin embargo, los sujetos con SRA con lesiones en la médula espinal (ME) presentaron un grosor más bajo de la capa de células ganglionares + plexiforme interna (CGPI), comparado con los CS (–4,41 µm; $p = 0{,}007$) y el SRA sin lesiones en la ME (–3,5 µm; $p = 0{,}041$). De modo similar, los sujetos con SRA con lesiones cerebrales infratentoriales (IT) presentaron un grosor más bajo de la CGPI, comparado con los CS (–4,07 µm; $p < 0{,}001$) y el SRA sin lesiones IT (–3,49 µm; $p = 0{,}029$). En análisis multivariables, se reveló que la presencia de lesiones en la ME o IT estuvo independientemente relacionada con un grosor más bajo de la CGPI en el SRA ($p = 0{,}04$ y $p = 0{,}03$, respectivamente). Otras características de los pacientes, entre ellas el sexo, un líquido cefalorraquídeo anormal y la presencia de lesiones realzadas con gadolinio o yuxtacorticales, no estuvieron relacionadas con los grosores de las capas retinianas.

Conclusión: La presencia de lesiones en la ME o IT en el SRA puede estar relacionada con una pérdida neuroaxónica retiniana, lo cual corrobora la presencia de una enfermedad más diseminada.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, síndrome radiológicamente aislado, tomografía de coherencia óptica, retina, médula espinal, desmielinización

Recibido fecha: 14 de agosto de 2018; revisado: 19 de octubre de 2018; aceptado: 30 de octubre de 2018

Introducción

El término síndrome radiológicamente aislado (SRA) se utilizó para describir a los individuos asintomáticos con lesiones cerebrales identificadas casualmente en las imágenes de resonancia magnética (IRM) que parecen indicar esclerosis múltiple (EM).[1] Cerca de un tercio de los individuos con SRA desarrollan síntomas de disfunción neurológica dentro de los 5 años luego de las IRM cerebrales iniciales, y la mayoría presenta un cuadro clínico que concuerda con la EM recurrente-remitente, mientras que un subconjunto puede experimentar una evolución progresiva de la enfermedad que concuerda con la EM primaria-progresiva (EMPP).[2,3] Se propusieron diversos rasgos clínicos y paraclínicos que confieren un aumento del riesgo de conversión a EM en sujetos con SRA, entre ellos una edad < 37 años, sexo masculino, lesiones infratentoriales (IT), lesiones en la médula espinal (ME), lesiones realzadas con gadolinio, bandas oligoclonales exclusivas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o índice de IgG elevado en el LCR, embarazo y potenciales evocados visuales (PEV) anormales.[2,4–7] En la cohorte de sujetos con SRA más amplia que se estudió a la fecha, el sexo masculino, una edad

< 37 años, y la presencia de lesiones en la ME se relacionaron independientemente con un aumento del riesgo de desarrollar un evento clínico seminal agudo o progresivo.[2]

La vía visual anterior es un sitio frecuente de afectación clínica y subclínica en la EM, y puede evaluarse de forma rápida, confiable y no invasivamente mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica (TCO).[8,9] Las reducciones del grosor de las capas retinianas internas, concretamente, la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) y la capa de células ganglionares + plexiforme interna (CGPI), se observaron no solo en ojos con un antecedente de neuritis óptica (NO), sino también en ojos con EM sin un antecedente de NO, incluyendo en las primeras etapas sintomáticas de la enfermedad (es decir, síndrome radiológicamente aislado).[8,10,11] Asimismo, se indicó que el aumento del grosor de la capa nuclear interna (CNI) se correlaciona con la actividad clínica y radiológica de la enfermedad inflamatoria, y las reducciones del grosor de la CNI se relacionaron con respuestas favorables a las terapias modificadoras de la enfermedad (TME).[12,13]

Sin embargo, hay una escasez de estudios previos en los que se utilice la TCO para evaluar la afectación retiniana en el SRA. En este estudio transversal, como objetivo principal, buscábamos comparar los grosores de las capas retinianas entre sujetos con SRA y controles sanos (CS). Como objetivo secundario, buscábamos evaluar las relaciones entre los grosores de las capas retinianas y los rasgos propuestos de riesgo elevado de una conversión de SRA a EM. Planteamos la hipótesis de que, comparado con los CS, los sujetos con SRA pueden presentar una reducción del grosor de las capas retinianas internas y/o un aumento del grosor de las capas retinianas externas, y de que las diferencias en cuanto a los grosores de las capas retinianas pueden estar relacionadas con rasgos de riesgo elevado de una conversión a EM.

Métodos

Sujetos del estudio

Las historias clínicas de los individuos que se presentaron en el Centro de EM Johns Hopkins para la evaluación de hallazgos casuales en IRM cerebrales, entre marzo de 2011 y marzo de 2018, fueron analizadas retrospectivamente para la inclusión en el estudio. El SRA se definió con el uso de los criterios diagnósticos de Okuda de 2009.[1] El diagnóstico clínico fue confirmado por el neurólogo a cargo del tratamiento, y se analizaron las IRM al momento de la detección inicial de anomalías casuales (ver abajo). Se registraron los hallazgos anormales del análisis del LCR (en caso de estar disponible), entre ellos pleocitosis (glóbulos blancos ≥ 5 mm^3), proteína elevada (≥ 45 mg/dL), presencia de ≥ 2 bandas oligoclonales exclusivas en el LCR y/o índice de IgG elevado (≥ 0,8). Los CS emparejados por la edad y el sexo se incorporaron entre el personal de la Universidad Johns Hopkins y los cónyuges de pacientes evaluados en el Centro de EM Johns Hopkins. Se excluyó a los participantes con un antecedente de diabetes mellitus, hipertensión no controlada, glaucoma, cirugía ocular, errores de refracción que excedían ±6 dioptrías, u otras enfermedades neurológicas u oftalmológicas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Universidad Johns Hopkins. Todos los participantes otorgaron un consentimiento informado por escrito.

Estudios por imágenes de resonancia magnética

Los estudios por imágenes se originaron de diferentes exploradores de IRM y fuerzas de campo magnético (1,5 o 3,0 T), dado que se adquirieron en una variedad de centros académicos o comunitarios de diagnóstico por imágenes. Todas las examinaciones del cerebro incluyeron secuencias ponderadas en T1, ponderadas en T2 y de Recuperación de la Inversión Atenuada por Líquido (FLAIR), y todas las examinaciones de la médula espinal incluyeron secuencias ponderadas en T1, ponderadas en T2 y de Recuperación de la Inversión con Tau Corto (STIR). Estas secuencias fueron analizadas, entre ellas las ponderadas en T1 post gadolinio (en caso de estar disponibles), por un único evaluador (E.S.S.) de un modo con ocultamiento. Los participantes eran incluidos si las anomalías de la materia blanca en el sistema nervioso central (SNC) identificadas casualmente cumplían con los criterios de las IRM definidos en los criterios diagnósticos de Okuda de 2009: (1) focos ovoides, bien circunscriptos, y homogéneos con o sin afectación del cuerpo calloso; (2) hipersensibilidades en T2 que miden > 3 mm y que cumplen con los criterios de Barkhof (al menos tres de cuatro) de diseminación en el espacio; y (3) anomalías de la materia blanca en el SNC que no concuerdan con un patrón vascular.[1,14]

Tomografía de coherencia óptica

Las imágenes retinianas se realizaron con un dispositivo de TCO de alta definición y dominio espectral Cirrus (Modelo 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublín, California, Estados Unidos), con el uso de un protocolo de exploración descrito en detalle en otro lugar.[9,15] En resumen, las gammagrafías peripapilares y maculares fueron obtenidas por técnicos experimentados, con el protocolo de Cubo de Disco Óptico de 200 ×

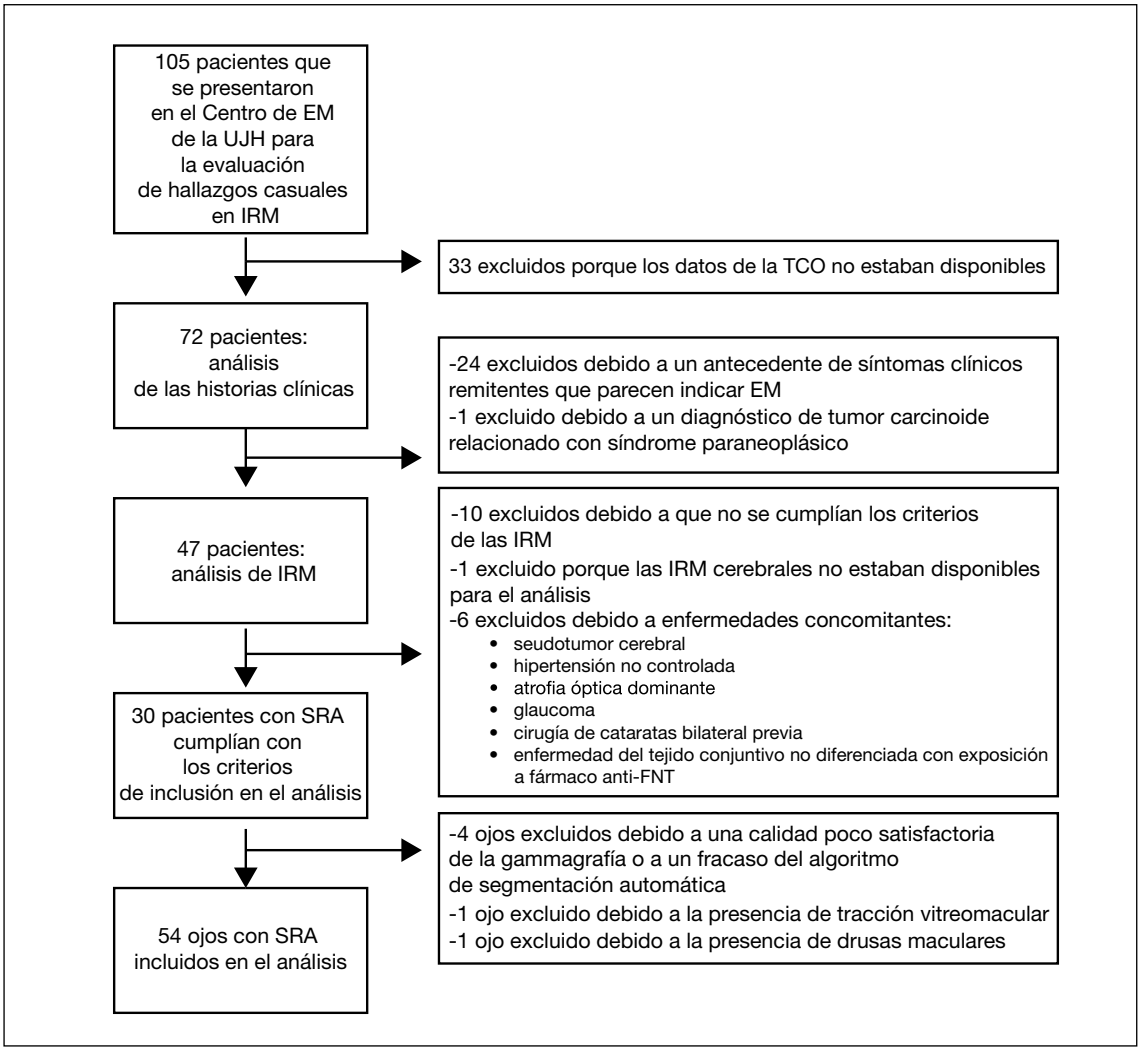

Figura 1. Perfil del estudio.

EM: esclerosis múltiple; FNT: factor de necrosis tumoral; IRM: imágenes de resonancia magnética; SRA: síndrome radiológicamente aislado; TCO: tomografía de coherencia óptica; UJH: Universidad Johns Hopkins.

200 y el protocolo de Cubo Macular de 512 × 128, respectivamente. Las gammagrafías con TCO se realizaron al momento de la evaluación inicial de los sujetos del estudio en el centro de EM Johns Hopkins. Las gammagrafías fueron analizadas por un evaluador que desconocía el estado clínico (A.F.), con el fin de evaluar la presencia de alguna patología retiniana y para garantizar una calidad satisfactoria. Se excluyeron las gammagrafías con una fuerza de señal inferior a 7/10 o con artefactos, conforme a los criterios OSCAR-IB.[16,17]

Los valores del grosor de la CFNR peripapilar (CFNR-p) se generaron mediante el software Cirrus HD-OCT tradicional, según se describió en detalle en otro lugar.[9] Los grosores de la CGPI, la CNI y la capa nuclear externa (CNE) se obtuvieron automáticamente de las gammagrafías maculares, con el uso de un algoritmo de segmentación validado, según se describió anteriormente.[18,19] En resumen, los grosores promedio de las capas retinianas estudiadas se calcularon dentro de un anillo con un radio interno de 0,5 mm y un radio externo de 2,5 mm, centrado en la fóvea. La segmentación del límite de la capa retiniana se inspeccionó visualmente y se verificó en todas las gammagrafías.

Métodos estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron con STATA versión 13 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos). Las comparaciones de las características en situación inicial entre los grupos se realizaron con la prueba *t* de Student (edad) y la prueba exacta de Fisher (sexo, raza, LCR y hallazgos en las IRM). Las mediciones de la TCO se compararon con el uso de ecuaciones generalizadas de estimación (EGE) con una matriz de correlación intercambiable, dando cuenta de la correlación interojo intrasujeto y ajustando por la edad y el sexo. De manera similar, la relación de la edad y los grosores de las capas retinianas en el SRA y los CS se

Tabla 1. Características demográficas.

	SRA	CS	Valor de *p*
Sujetos (ojos)	30 (54)	60 (120)	
Edad, media (DE)	42,9 (13,8)	41,2 (12,4)	0,56
Sexo femenino, *n* (%)	22 (73%)	39 (65%)	0,48
Raza, *n* (%)			
Estadounidenses caucásicos	22 (73%)	44 (73%)	0,71
Estadounidenses de origen africano	5 (17%)	9 (15%)	
Otra	3 (10%)	7 (12%)	

CS: controles sanos; DE: desviación estándar; SRA: síndrome radiológicamente aislado.

Tabla 2. Indicación para las IRM cerebrales iniciales.

Indicación para las IRM cerebrales iniciales	*n* (%)
Dolor de cabeza	12 (40%)
Traumatismo	5 (16,7%)
Dolor facial	2 (6,7%)
Convulsiones	2 (6,7%)
Episodio de afasia pasajera	1 (3,3%)
Hiperprolactinemia	1 (3,3%)
Migraña ocular	1 (3,3%)
Antecedente familiar de aneurismas intracraneales	1 (3,3%)
Antecedente familiar de EM	1 (3,3%)
Ansiedad/crisis de angustia	1 (3,3%)
Sujeto de control de investigación	1 (3,3%)
Radiculopatía cervical	1 (3,3%)
VPPB con prueba de Dix-Hallpike (+)	1 (3,3%)

EM: esclerosis múltiples; IRM: imágenes de resonancia magnética; VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno

evaluaron con el uso de EGE, con la edad, la variable de grupo (0: CS; 1: SRA), y su interacción incluidas como variables independientes. Los análisis se basaron en hipótesis de investigación establecidas a priori, y, por consiguiente, no se realizó un ajuste por comparaciones múltiples. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo a nivel estadístico.

Resultados

Se identificó a un total de 30 sujetos con SRA que cumplían con los criterios de inclusión en los análisis (Figura 1) y se incorporó a 60 CS emparejados por la edad y el sexo en el estudio. Las características demográficas de los grupos de SRA y de CS se esbozan en la Tabla 1.

Los motivos para las IRM cerebrales iniciales fueron diversos, y el dolor de cabeza y el traumatismo de cráneo fueron los más comunes (Tabla 2). Un sujeto presentaba dolor en la extremidad superior izquierda, con un antecedente y un examen neurológico que concordaban con una radiculopatía cervical, e IRM de la columna cervical que revelaron una estenosis foraminal en el lado izquierdo a nivel de C5-C6 sin ninguna lesión desmielinizante en la ME cervical. Un sujeto presentaba un antecedente de afasia pasajera que duró menos de 5 min y un estudio vascular negativo, mientras que otro sujeto experimentaba episodios breves de vértigo relacionados con cambios posicionales de la cabeza, con una maniobra de Dix-Hallpike positiva en el examen, y recibió un diagnóstico de vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB). Dos sujetos presentaban dolor facial que era no específico y que se atribuyó a una cirugía sinusal previa y a un procedimiento dental previo.

Tres sujetos con SRA estaban bajo una TME al momento de la gammagrafía con TCO (dos recibían interferón beta 1a y uno estaba incorporado en un ensayo controlado aleatorio en el que se investigaban los efectos de una TME en el SRA). Los hallazgos de las imágenes y del análisis del LCR se muestran en la Tabla 3. Las lesiones en la ME se identificaron en 12 sujetos con SRA, mientras que las lesiones cerebrales IT estuvieron presentes en 11 sujetos y las lesiones yuxtacorticales, en 26 sujetos. Cinco sujetos presentaron lesiones IT y en la ME. El porcentaje de sujetos con lesiones en la ME, IT o yuxtacorticales identificadas no difirió entre aquellos que se sometieron a IRM 1,5 *versus* 3 T (ME: $p = 0,71$; IT: $p = 0,82$; yuxtacorticales: $p = 0,99$). Ocho sujetos presentaron lesiones realzadas con gadolinio identificadas en las IRM cerebrales. El análisis del LCR estuvo disponible en 21 sujetos con SRA, y se observaron ≥ 2 bandas oligoclonales exclusivas en el LCR en 16 sujetos, y ningún hallazgo anormal en el LCR en un total de 18 sujetos.

En términos generales, los grosores de las capas retinianas no difirieron entre el SRA y los CS (Tabla 4).

Tabla 3. Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo y las IRM en participantes con SRA.

Hallazgos en las IRM	**n (%)**
Lesiones cerebrales realzadas con Gd[a]	8 (30%)
Lesiones infratentoriales	11 (37%)
Lesiones yuxtacorticales	26 (87%)
Lesiones en la médula espinal[b]	12 (40%)
LCR[c]	
Pleocitosis (≥ 5 GB/mm^3)	3 (14%)
≥ 2 bandas oligoclonales exclusivas en el LCR	16 (76%)
Índice de IgG elevado (≥ 0,8)	6 (29%)
Proteína elevada (≥ 45 mg/dL)	4 (19%)
Algún hallazgo anormal en el LCR (pleocitosis en el LCR y/o índice de IgG elevado y/o bandas oligoclonales y/o proteína elevada)	18 (86%)

GB: glóbulos blancos; Gd: gadolinio; IRM: imágenes de resonancia magnética; LCR: líquido; SRA: síndrome radiológicamente aislado.
[a]IRM cerebrales realzadas con contraste de gadolinio disponibles en 27 participantes con SRA.
[b]IRM de la columna cervical disponibles en todos los participantes con SRA e IRM de la columna dorsal disponibles en 24 participantes.
[c]Análisis del LCR disponible en 21 participantes con SRA.

Tabla 4. Comparación de los grosores de las capas retinianas entre el SRA y los CS.

Capa	**SRA (*n* = 54 ojos) media (µm) (DE)**	**CS (*n* = 120 ojos) media (µm) (DE)**	**Coeficiente (µm) (IC 95%)**	**Valor de *p***
CFNR-p	93,47 (10,53)	93,12 (10,15)	0,64 (–3,39 a 4,68)	0,76
CGPI	75,31 (6,14)	76,97 (5,21)	–1,29 (–3,41 a 0,82)	0,23
CNI	45,17 (2,65)	45,38 (2,84)	–0,03 (–1,10 a 1,04)	0,96
CNE	67,22 (5,35)	68,23 (5,86)	–0,85 (–3,10 a 1,39)	0,46

CFNR-p: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar; CGPI: capa de células ganglionares + plexiforme interna; CNE: capa nuclear externa; CNI: capa nuclear interna; CS: controles sanos; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; SRA: síndrome radiológicamente aislado.

Tabla 5. Comparación de los grosores de las capas retinianas entre los sujetos con SRA con y sin lesiones en la médula espinal o infratentoriales y los CS.

Capa	Grosores de las capas media (µm) (DE)			SRA con lesiones en la ME *versus* SRA sin lesiones en la ME		SRA con lesiones en la ME *versus* CS	
	SRA con lesiones en la ME (*n* = 20 ojos)	SRA sin lesiones en la ME (*n* = 34 ojos)	CS (*n* = 120 ojos)	Coeficiente, (µm) (IC 95%)	Valor de *p*	Coeficiente, (µm) (IC 95%)	Valor de *p*
CFNR-p	89,62 (11,25)	95,72 (9,54)	93,12 (10,15)	–3,70 (–10,28 a 2,87)	0,27	–2,07 (–8,22 a 4,09)	0,51
CGPI	71,70 (7,01)	77,44 (4,43)	76,97 (5,21)	–3,53 (–6,93 a −0,14)	**0,041**	–4,41 (–7,61 a −1,20)	**0,007**
Capa	Grosores de las capas media (µm) (DE)			SRA con lesiones en la ME *versus* SRA sin lesiones en la ME		SRA con lesiones en la ME *versus* CS	
	SRA con lesiones IT (*n* = 19 ojos)	SRA sin lesiones IT (*n* = 35 ojos)	CS (*n* = 120 ojos)	Coeficiente, (µm) (IC 95%)	Valor de *p*	Coeficiente, (µm) (IC 95%)	Valor de *p*
CFNR-p	89,33 (9,01)	95,89 (10,71)	93,12 (10,15)	–5,59 (–12,09 a 0,90)	0,09	–3,37 (–8,53 a 1,79)	0,20
CGPI	72,24 (3,85)	76,98 (6,54)	76,97 (5,21)	–3,49 (–6,62 a −0,35)	**0,029**	–4,07 (–6,33 a −1,82)	**< 0,001**

CS: controles sanos; CFNR-p: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar; CGPI: capa de células ganglionares + plexiforme interna; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IT: infratentorial; ME: médula espinal; SRA: síndrome radiológicamente aislado.

Sin embargo, los sujetos con SRA con lesiones en la ME presentaron un grosor más bajo de la CGPI, comparado con los CS (–4,41 µm; IC 95%: –7,61 a –1,20 µm; $p = 0{,}007$) y los sujetos con SRA sin lesiones en la ME (–3,53 µm; IC 95%: –6,93 a –0,14 µm; $p = 0{,}041$), en análisis ajustados por la edad y el sexo (Tabla 5, Figura 2(a)). Asimismo, los sujetos con SRA con lesiones IT presentaron un grosor más bajo de la CGPI, comparado con los CS (–4,07 µm; IC 95%: –6,33 a –1,82 µm; $p < 0{,}001$) y los sujetos con SRA sin lesiones IT (–3,49 µm; IC 95%: –6,62 a –0,35 µm; $p = 0{,}029$; Tabla 5, Figura 2(b)). En un análisis multivariable de participantes con SRA que incluía a la edad, el sexo, la presencia de lesiones en la ME y la presencia de lesiones IT como variables pronósticas, observamos que la presencia de lesiones en la ME o IT estuvo independientemente relacionada con un grosor más bajo de la CGPI (ME: –3,21 µm; IC 95%: –6,24 a –0,19 µm; $p = 0{,}04$; IT: –3,21 µm; IC 95%: –6,10 a –0,31 µm; $p = 0{,}03$). Otros grosores de las capas retinianas no difirieron entre los grupos según la presencia de lesiones en la ME o IT. Los sujetos con SRA con lesiones en la ME eran mayores que aquellos sin lesiones en la ME (SRA con lesiones en la ME: 48,9 ± 11,3 años; SRA sin lesiones en la ME: 38,8 ± 14,1 años; $p = 0{,}047$) y que los CS (CS: 41,2 ± 12,4 años; $p = 0{,}04$), mientras que este no fue el caso en sujetos con SRA con lesiones IT, comparado con aquellos sin (SRA con lesiones IT: 45,1 ± 14,9 años; SRA sin lesiones IT: 41,6 ± 13,3 años; $p = 0{,}50$) o los CS ($p = 0{,}33$). Las proporciones de los sexos no difirieron entre los grupos. El grupo de SRA con lesiones en la ME incluyó a cinco pacientes estadounidenses de origen africano, mientras que no hubo ninguno en el grupo de SRA sin lesiones en la ME. No se realizó un ajuste por la raza debido al escaso número de sujetos estadounidenses de origen africano y a la colinealidad observada entre la raza y la presencia de lesiones en la ME. La raza no difirió entre los grupos según la presencia de lesiones IT. Los grupos de SRA con y sin lesiones en la ME o IT no difirieron con respecto a los hallazgos en el LCR y la presencia de realce con gadolinio en las IRM cerebrales.

Asimismo, examinamos el efecto diferencial de la edad sobre las mediciones de la TCO en las cohortes de SRA y de CS. Una edad cada vez mayor estuvo relacionada con un grosor más bajo de la CGPI en el SRA (–0,21 µm/año, IC 95%: –0,32 a –0,11 µm/año; $p < 0{,}001$), mientras que esto no se observó en los CS (–0,04 µm/año, IC 95%: –0,12 a 0,04 µm/año; $p = 0{,}35$). La relación de la edad y el grosor de la CGPI en el SRA siguió siendo significativa luego de dar cuenta de la presencia de lesiones en la ME e IT ($p = 0{,}001$). Las pendientes de la edad y el grosor de la CGPI difirieron considerablemente entre el SRA y los CS ($p = 0{,}01$; Figura 3(a)). En el SRA y los CS, una edad cada vez mayor estuvo relacionada con un grosor más bajo de la CFNR-p (–0,34 µm/año en el SRA, IC 95%: –0,55 a –0,12 µm/año; $p = 0{,}002$; –0,25 µm/año en los CS, IC 95%: –0,42 a –0,09 µm/año; $p = 0{,}003$), y esta relación no difirió entre los dos grupos ($p = 0{,}55$; Figura 3(b)). Además, en el SRA, una edad cada vez mayor estuvo relacionada con un grosor más bajo de la CNI (–0,08 µm/año, IC 95%: –0,13 a –0,02 µm/año; $p = 0{,}008$), mientras que esto no se observó en los CS (0,02 µm/año, IC 95%: –0,03 a 0,08 µm/año; $p = 0{,}39$). El término de interacción de la edad y el SRA también fue significativo a nivel estadístico, y los sujetos con SRA exhibieron un grosor más bajo de la CNI con una edad cada vez mayor, comparado con los CS ($p = 0{,}012$; Figura 3(c)). El grosor de la CNE no estuvo relacionado con la edad en ninguno de los grupos.

Otros análisis de subgrupo según la presencia de anomalías en el LCR (presencia de ≥ 2 bandas oligoclonales exclusivas en el LCR o alguna anomalía en el LCR), lesiones realzadas con gadolinio, lesiones yuxtacorticales y el sexo no revelaron ninguna relación con los grosores de las capas retinianas.

Discusión

En nuestro estudio sobre personas con SRA, la presencia de lesiones en la ME o IT estuvo independientemente relacionada con la reducción del grosor de la CGPI. Este hallazgo indica que la pérdida neuroaxónica retiniana subclínica puede estar presente en la etapa más temprana y presintomática de la EM, en especial en individuos que se consideran en riesgo elevado de desarrollar eventos desmielinizantes clínicos.[2] Estos hallazgos concuerdan con trabajos previos en los que se mostraron correlaciones entre la integridad estructural de la ME y los grosores de las capas retinianas internas en la EM, lo cual indica que puede haber relaciones entre los procesos patológicos en curso en estos dos compartimentos del SNC en la EM, o que los individuos con lesiones en la ME o IT presentan una enfermedad más diseminada.[20]

Asimismo, observamos que los grosores de la CGPI y la CNI estuvieron negativamente relacionados con la edad en la cohorte de SRA y que esto difería considerablemente de la cohorte de CS, en la cual no observamos una relación entre la edad y el grosor de la CGPI o la CNI. Estos hallazgos pueden ser paralelos hasta cierto punto a lo que se sabe sobre la evolución de los grosores de las capas retinianas en la EM. Se mostró que el adelgazamiento de la CGPI en la EM es más prominente con una duración de la enfermedad

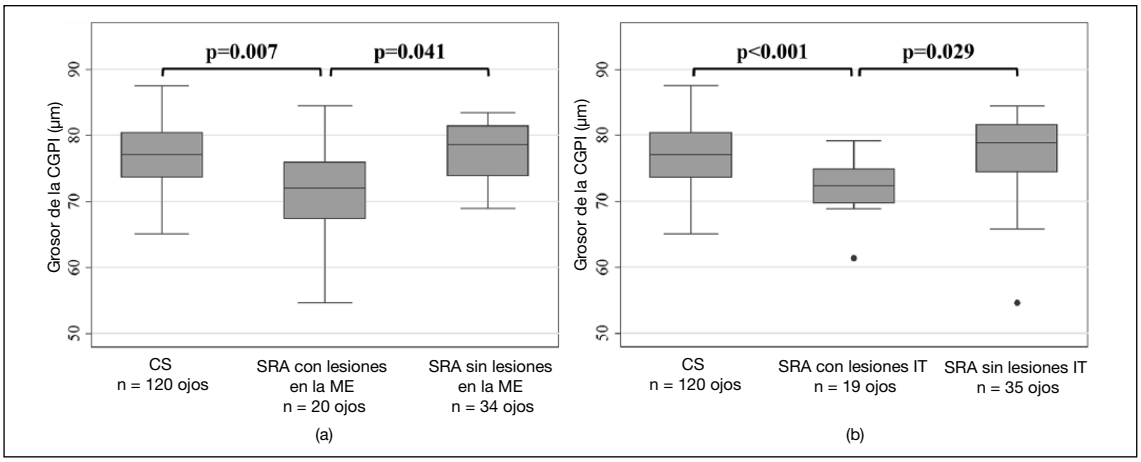

Figura 2. Diagramas de cajas del grosor de la CGPI en los CS y el SRA según la presencia de (a) lesiones en la médula espinal y (b) lesiones infratentoriales.
CS: controles sanos; CGPI: capa de células ganglionares + plexiforme interna; IT: infratentorial; ME: médula espinal; SRA: síndrome radiológicamente aislado.

cada vez mayor, independientemente del antecedente de NO.[21] Por otra parte, además de la pérdida de células ganglionares, la atrofia de la CNI se demostró patológicamente post mortem en retinas con EM y fue más pronunciada en sujetos con una enfermedad de larga data.[22] Además, los estudios electrofisiológicos que emplean el uso de electrorretinogramas mostraron una disfunción de la CNI en ojos con EM.[23] Además, el aumento del grosor de la CNI se relacionó con la actividad de la enfermedad inflamatoria, y el grosor de la CNI puede haber aumentado la varianza a comienzos del transcurso de la enfermedad.[13] Estos hallazgos concuerdan con la posibilidad de que en las primeras etapas de la enfermedad, cuando la actividad de la enfermedad inflamatoria es más prominente, el grosor de la CNI puede ser normal o haber aumentado, seguido de la disminución del grosor en el ámbito de la pérdida de células neuronales y la reducción de la inflamación. Cabe la posibilidad de que haya mecanismos patológicos similares, aunque subclínicos, en juego en el SRA, y la edad en nuestro análisis funciona esencialmente como sustituto de la duración de la enfermedad.

Curiosamente, la media de edad de los sujetos con SRA con lesiones en la ME en nuestro estudio es comparable con la edad de inicio de la EMPP en poblaciones con EM. Asimismo, se sabe que un escaso porcentaje de sujetos con SRA desarrollará EMPP, y esos sujetos son mayores y presentan una prevalencia más elevada de lesiones en la ME, comparado con el SRA que evoluciona a EM recurrente-remitente.[3] El diseño transversal de nuestro estudio no nos permitió evaluar si los sujetos con SRA en nuestra cohorte están en una fase "pre progresiva"; sin embargo, cabe la posibilidad de que nuestro hallazgo de un adelgazamiento de la CGPI en esta población refleje la atrofia generalizada del cerebro y la ME que se mostró está presente al momento del inicio de la enfermedad progresiva.[24–26]

Otra observación interesante es que todos los sujetos estadounidenses de origen africano con SRA en nuestro estudio presentaban lesiones en la ME. En la EM, los estadounidenses de origen africano presentan una evolución más agresiva de la enfermedad con un aumento de la incidencia de la afectación de la ME, al igual que un adelgazamiento acelerado de la CFNR y la CGPI y una peor discapacidad visual, comparado con los estadounidenses caucásicos.[27–29] Notablemente, sin embargo, el número de participantes estadounidenses de origen africano en nuestro estudio (n = 5) es similar a aquel en la cohorte de estudio longitudinal más amplia con SRA que se notificó a la fecha (n = 6), lo cual pone de relieve que el efecto de la raza no se estudió lo suficiente en el SRA.[2] La evaluación de cohortes amplias y diversas con SRA será importante para investigar en profundidad la utilidad pronóstica de la raza en esta población.

Notablemente, la vía visual, a pesar de ser sujeto de extenso estudio en la EM, solo se evaluó en un número escaso de estudios en el SRA. Lebrun et al.[5] mostraron, en una cohorte de 70 sujetos con SRA, que los PEV anormales al momento de la presentación pueden estar relacionados con un aumento del riesgo de conversión a EM; sin embargo, no se realizó una TCO. Curiosamente, un número significativo (53%) de sujetos con SRA presentó PEV anormales en este estudio, pero estos hallazgos contrastan con los informes de Knier et al.[30] y Gabelic et al.,[31] que observaron PEV anormales en el 0% y el 14,3% de los sujetos con

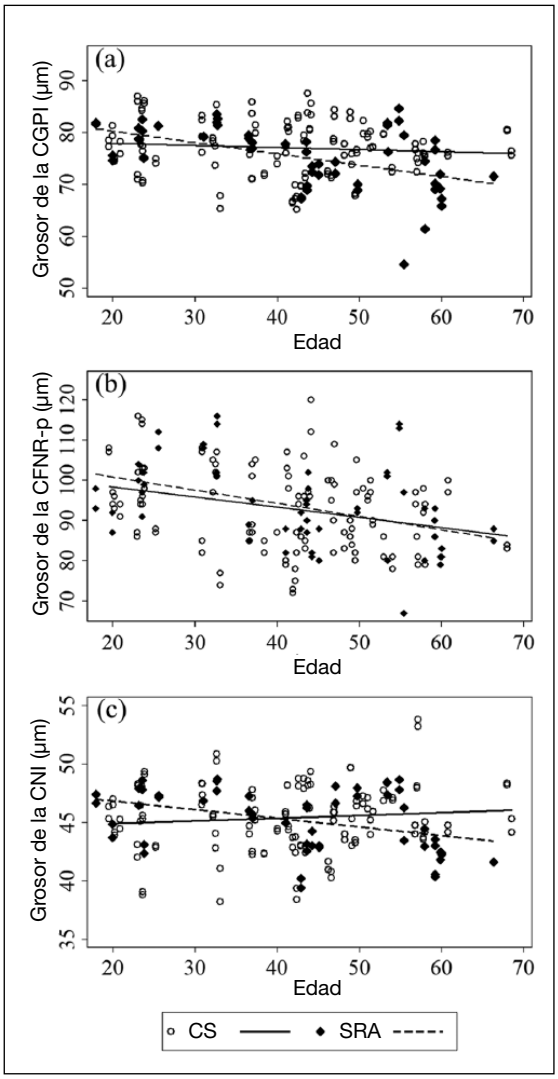

Figura 3. Relación de los grosores de las capas retinianas con la edad en los CS y el SRA: (a) CGPI, (b) CFNR-p y (c) CNI.
CFNR-p: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar; CGPI: capa de células ganglionares + plexiforme interna; CNI: capa nuclear interna; CS: controles sanos; SRA: síndrome radiológicamente aislado.

SRA estudiados, respectivamente. En un solo estudio (Knier et al.[30]), se notificaron los hallazgos de la TCO en el SRA, en la cual los autores observaron un volumen macular más bajo de la CFNR y la CGPI en el SRA comparado con los CS, pero ninguna diferencia en cuanto al grosor de la CFNR-p, en una muestra de 20 sujetos con SRA (definida con el uso de los criterios de Swanton de diseminación en el espacio).[30,32] Además, Knier et al.[30] observaron que el volumen de la CNI aumentó en el SRA comparado con los sujetos con lesiones no específicas en la materia blanca (pero no comparado con los CS), y que la reducción del volumen macular de la CFNR o del grosor de la CFNR-p y el aumento del volumen de la CNI estuvieron relacionados con las mediciones de la actividad radiológica de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de nuestro tamaño de muestra más amplio y el uso de criterios de IRM más estrictos de diseminación en el espacio (criterios de Barkhof), no pudimos detectar ninguna diferencia en cuanto a los grosores de las capas retinianas en nuestra cohorte global con SRA, comparado con los CS. Notablemente, en el estudio de Knier et al.[30], los datos de las IRM de la ME estaban disponibles solo en un número escaso de participantes y la prevalencia de las lesiones en la ME fue baja, mientras que la prevalencia de las lesiones IT no se notificó. Esto pone de relieve la importancia de estudios a futuro más amplios e independientes para caracterizar en profundidad los grosores de las capas retinianas en el SRA y confirmar estos hallazgos.

Nuestro estudio presenta un número de limitaciones que merecen debatirse. Primero, el diseño de estudio transversal no nos permite evaluar el valor pronóstico de los grosores de las capas retinianas en el SRA de una conversión a EM. Será importante evaluar esto en cohortes longitudinales más amplias de SRA. Asimismo, en los pacientes evaluados para la inclusión en el estudio, no pudimos identificar un número suficiente de sujetos con anomalías no específicas en la materia blanca para incluir como grupo comparativo, que es necesario para evaluar si la TCO puede sumar especificidad a los criterios diagnósticos del SRA. Además, nuestro tamaño de muestra relativamente pequeño (aunque este puede ser el estudio más amplio sobre la TCO en el SRA que se notificó a la fecha) no nos permitió caracterizar el aporte de la raza a nuestros hallazgos. Sin embargo, nuestras observaciones claramente destacan esto como un área importante para investigar más en el SRA. Por último, es probable que no hayamos tenido la potencia suficiente para detectar relaciones de las mediciones de la TCO con factores como la presencia de lesiones realzadas con gadolinio, debido a la baja prevalencia de este hallazgo en nuestra cohorte.

En conclusión, este trabajo establece que la pérdida neuroaxónica retiniana puede detectarse en sujetos con SRA con un riesgo elevado de conversión a EM, concretamente, con lesiones en la ME o IT. Estos hallazgos corroboran los motivos para estudios a futuro más amplios, prospectivos y longitudinales, para investigar la evolución de las mediciones de la TCO con el paso del tiempo en el SRA y el papel de los grosores de las capas retinianas en cuanto a pronosticar el riesgo de eventos desmielinizantes clínicos. En términos generales, nuestro estudio brinda más evidencia de que las imágenes de TCO son una herramienta prometedora

para el control clínico en el SRA y un área importante para las investigaciones a futuro.

Declaración de conflictos de interés

El/los autor/es declaró/declararon los siguientes conflictos de interés posibles con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: Angeliki Filippatou no tiene nada que revelar. Thomas Shoemaker recibe financiamiento de una Beca de Investigación Médica Sylvia Lawry de la *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS) y recibió honorarios por asesoramiento de Genentech. Megan Esch recibió financiamiento de una beca de investigación posdoctoral de la *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS). Madiha Qutab no tiene nada que declarar. Natalia González-Caldito no tiene nada que declarar. Jerry Prince es fundador de Sonovex, Inc. y es miembro de su Junta Directiva. Ellen M. Mowry posee subvenciones de Biogen y Genzyme, es IP *in situ* para estudios patrocinados por Biogen y Sun Pharma, recibió medicación gratuita para un ensayo clínico de Teva y recibe regalías por servicios editoriales de UpToDate. Peter A. Calabresi recibió honorarios personales por asesoramiento de Disarm Therapeutics. Es IP bajo subvenciones para investigaciones a Johns Hopkins de MedImmune, Annexon, Biogen y Genzyme. Shiv Saidha recibió honorarios por asesoramiento de Medical Logix para el desarrollo de programas CME en neurología y fue miembro de los comités científicos asesores de Biogen Idec, Genzyme, Genentech Corporation, EMD Serono y Novartis. Es el IP de estudios iniciados por el investigador financiados por Genentech Corporation y Biogen Idec y recibió apoyo de la fundación Race to Erase MS. Recibió bonificación en acciones por asesoramiento de JuneBrain LLC, un desarrollador de dispositivos para obtención de imágenes retinianas. También es el investigador *in situ* de un ensayo patrocinado por MedDay Pharmaceuticals. Elias S. Sotirchos recibe financiamiento de una Beca de Investigación Médica Sylvia Lawry de la *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS).

Financiamiento

El/los autor/es reveló/revelaron la recepción del siguiente apoyo económico para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: este estudio estuvo financiado por el NIH (5R01NS082347 a P.A.C.) y la Sociedad Nacional de EM (FP-1607-24999 a E.S.S.; RG-1606-08768 a S.S.).

ID de ORCID

Angeliki Filippatou https://orcid org/0000-0003-0419-233X
Elias S. Sotirchos https://orcid.org/0000-0002-8812-1637

Bibliografía

1. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72(9): 800–805.
2. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014; 9(3): e90509.
3. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2016; 79(2): 288–294.
4. Okuda DT, Mowry EM, Crabtree EC, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76(8): 686–692.
5. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 Patients. *Arch Neurol* 2009; 66(7): 841–846.
6. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: Follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(2): 195–198.
7. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M,et al. Radiologically isolated syndrome: Incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler* 2013; 19(3): 271–280.
8. Petzold A, Balcer L, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16(10): 797–812.
9. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7): 829–839.
10. Oreja-Guevara C, Noval S, Alvarez-Linera J, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: An optical coherence tomography study. *PloS One* 2012; 7(3): e33907.
11. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S,et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19(14): 1887–1895.
12. Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. Brain 2016; 139(11): 2855–2863.
13. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: A retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11(11): 963–972.
14. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(Pt11): 2059–2069.
15. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134(Pt 2):518–533.
16. Tewarie P, Balk L, Costello F, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One* 2012; 7(4): e34823.

17. Schippling S, Balk LJ, Costello F, et al. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: Validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler* 2015; 21(2): 163–170.

18. Lang A, Carass A, Hauser M, et al. Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Biomed Opt Express* 2013; 4(7): 1133–1152.

19. Bhargava P, Lang A, Al-Louzi O, et al. Applying an open-source segmentation algorithm to different OCT devices in multiple sclerosis patients and healthy controls: Implications for clinical trials. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 136295.

20. Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(7): 720–728.

21. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80(1): 47–54.

22. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, et al. Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010; 133(6): 1591–1601.

23. You Y, Graham EC, Shen T, et al. Progressive inner nuclear layer dysfunction in non-optic neuritis eyes in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(1): e427.

24. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al. Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 22(1): 353–359.

25. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, et al. Cervical spinal cord atrophy: An early marker of progressive MS onset. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(2): e435.

26. Bieniek M, Altmann DR, Davies GR, et al. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(9): 1036–1039.

27. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans versus Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11): 2039–2045.

28. Weinstock-Guttman BB, Jacobs LD, Brownscheidle CM, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 2003; 9(3): 293.

29. Kimbrough DJ, Sotirchos ES, Wilson JA, et al. Retinal damage and vision loss in African-American multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2015; 77(2): 228–236.

30. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler* 2016; 22(7): 893–900.

31. Gabelic T, Radmilović M, Posavec V, et al. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Belg* 2013; 113(1): 13–17.

32. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: A multicentre retrospective study *Lancet Neurol* 2007; 6:677–678.

Controversias en la Esclerosis Múltiple

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(14): 1842-1843
DOI: 10.1177/1352458519855723

© The Author(s), 2019.
Guía para la reutilización de artículos: sagepub.com/journals-permissions

Dirigir la correspondencia a
JI Rojas
Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Perón 4190, Buenos Aires, CP1411, Argentina.
juan.rojas@hospitalitaliano.org.ar

Juan Ignacio Rojas
Liliana Patrucco
Edgardo Cristiano
Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Sí

Juan Ignacio Rojas, Liliana Patrucco y Edgardo Cristiano

Las recaídas son un sello distintivo de la esclerosis múltiple (EM).[1] Los criterios actuales para la definición de recaídas en los ensayos clínicos incluyen alteración funcional con síntomas de por lo menos 24–48 horas de duración y cambios en las medidas funcionales determinadas mediante puntajes de discapacidad y funcionales.[1]

Las recaídas de la EM reflejan la aparición de nueva actividad inflamatoria o la reactivación de actividad preexistente en cualquier segmento del sistema nervioso central (SNC).[2] El proceso inmunológico se activa a nivel sistémico y produce la migración de células inmunológicas activadas hacia el SNC, donde se reactivan y causan inflamación del parénquima.[1] La inflamación aguda en la EM se caracteriza por infiltración de linfocitos, macrófagos y microglias microglías activados, con compromiso de la corteza, de la sustancia blanca y de la sustancia gris profunda con desmielinización y destrucción neuronal y axonal, y pérdida de la sinapsis, reacción astroglial, remielinización, y reorganización de la sinapsis.[3] La actividad de recaída, que refleja la inflamación y desmielinización del SNC en el curso de la EM, puede propagar la progresión de la discapacidad en el futuro; por lo tanto, esta actividad debería tratarse cuando se la identifica (para lograr la rápida resolución del proceso inflamatorio) y prevenirse mediante estrategias de tratamiento específicas para evitar la progresión de la enfermedad.[1–3] Actualmente, el tratamiento agudo más utilizado para las recaídas consiste en metilprednisolona intravenosa (MPIV) en dosis altas, que suele administrarse a una dosis de 1 g/día en un solo ciclo que dura de 3 a 5 días.[1]

La presencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM) (nueva lesión en T2 o lesión realzada con contraste (LRC)) en pacientes con EM refleja un nuevo proceso inflamatorio.[2] De hecho, la RM puede detectar desmielinización focal y difusa de la sustancia blanca, gliosis y edema, inflamación aguda con alteración de la barrera hematoencefálica, así como también pérdida constante de tejido en la práctica clínica diaria.[4] En este contexto, más allá de nuevas lesiones en T2 o LRC, otros marcadores de daño tisular caracterizados en la RM son las lesiones hipointensas en T1 persistentes, también denominadas "agujeros negros" persistentes (ANp).[4,5] Si bien la definición de ANp no es inequívoca, actualmente por consenso se los define como hipointensidad en T1 persistente durante más de 6 meses después de su aparición.[4] Los ANp son el reflejo de una región de pérdida de axones y destrucción irreversible del parénquima, lo que indica que pueden contribuir al déficit neurológico permanente en la EM.[4] Varios estudios demostraron que una LRC específica se correlaciona con un aumento del riesgo de conversión a ANp.[6] De modo similar, también vale la pena mencionar que se demostró que la presencia de nuevas lesiones asintomáticas en la RM cerebral predice la recurrencia de recaídas. Esto respalda el uso de la actividad en la RM como marcador clínico indirecto tanto en ensayos clínicos como, hasta cierto punto, en la práctica clínica.[2]

En resumen, la presencia de una nueva lesión asintomática en ausencia de disfunción clínica no puede definirse específicamente como recaída. Sin embargo, existe evidencia de que una nueva lesión en la RM es un indicio de un nuevo proceso inflamatorio que causa daño tisular que, en muchos casos, también podría llevar al desarrollo de ANp asociados con discapacidad y progresión de la EM.

El tratamiento de las recaídas agudas con corticoides en dosis altas demostró ser efectivo por acortar la duración de la discapacidad asociada con su evolución así como reducir mejor y más rápido el ciclo inflamatorio.[1,7] El tratamiento actúa de varias maneras, que incluyen atenuación de la cascada de citoquinas inflamatorias, inhibición de la activación de los linfocitos T, disminución de la extravasación de células inmunológicas al SNC, facilitación de la apoptosis de células inmunológicas activadas, y reducción indirecta de los efectos citotóxicos del óxido nítrico y del TNF-a.[7]

Con respecto al efecto de corticoides en dosis altas sobre los parámetros de la RM, las investigaciones actuales demuestran que el tratamiento agudo de nuevas lesiones en T2 o LRC con corticoides en dosis altas reduce el número, el volumen y el tiempo de persistencia de las LRC, disminuye el riesgo de formación de ANp y el aumento del volumen de las lesiones, y reduce la probabilidad de atrofia cerebral durante el seguimiento.[4,5,8–10] Esta evidencia sugiere que las dosis altas de corticoides podrían ser un factor protector independiente contra la destrucción tisular causada por las nuevas lesiones inflamatorias observadas en la RM.

Dado que se cree que en la EM los procesos inmunológicos propician la pérdida neuroaxonal, la administración de corticoides en dosis altas podría tener, debido a su efecto antiinflamatorio potente e inespecífico, un impacto positivo en la evolución de las lesiones asintomáticas observadas en la RM. De este modo, los corticoides en dosis altas podrían tener consecuencias beneficiosas en la práctica clínica, dado que es posible plantear la hipótesis de que el tratamiento de pacientes con nuevas lesiones en T2 o LRC podría reducir la probabilidad de pérdida de tejido en el SNC al contrarrestar el efecto nocivo de la inflamación del SNC.[7]

Sobre la base de las investigaciones mencionadas precedentemente, una nueva lesión asintomática en la RM debería considerarse una recaída y tratarse como tal. Sin embargo, se requieren más estudios en cohortes más amplias para confirmar la efectividad de esta intervención en la práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declararon no tener conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo económico para la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo.

Referencias

1. Berkovich RR. Acute multiple sclerosis relapse. *Continuum* 2016; 22: 799–814.
2. Sormani MP and Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12(7):669–676.
3. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:257–281.
4. Di Gregorio M, Gaetani L, Eusebi P, et al. Treatment of multiple sclerosis relapses with high-dose methylprednisolone reduces the evolution of contrastenhancing lesions into persistent black holes. *J Neurol* 2018; 265(3): 522–529.
5. Schocke MF, Berger T, Felber SR, et al. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of acute multiple sclerosis lesions under high-dose methylprednisolone therapy. *NeuroImage* 2003; 20(2): 1253–1263.
6. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain* 2003; 126(Pt 8):1782–1789.
7. Sloka JS and Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(4): 425–432.
8. Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, et al. Effect of steroids on Gd-enhancing lesions before and during recombinant beta interferon 1a treatment in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50(2):403–406.
9. Then Bergh F, Kumpfel T, Schumann E, et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing—remitting multiple sclerosis—reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurol* 2006; 6: 19.
10. Zivadinov R, Zorzon M, De Masi R, et al. Effect of intravenous methylprednisolone on the number, size and confluence of plaques in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 267(1–2):28–35.

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(14): 1843-1845

DOI: 10.1177/1352458519845111

© The Author(s), 2019
Guía para la reutilización de artículos: sagepub.com/journals-permissions

Correspondencia a
DT Chard
NMR Research Unit, Queen Square Multiple Sclerosis Centre, Department of Neuroinflammation, UCL Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London WC1N 3BG, UK.
d.chard@ucl.ac.uk

Declan T Chard
S Anand Trip
National Institute for Health Research (NIHR) University College London Hospitals (UCLH), Biomedical Research Centre, Londres, Reino Unido/NMR Research Unit, Queen Square Multiple Sclerosis Centre, UCL Queen Square Institute of Neurology and Faculty of Brain Sciences, University College London, Londres, Reino Unido

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – No

Declan T Chard y S Anand Trip

Fecha de recepción: 20 de marzo de 2019; aceptado: 23 de marzo de 2019

En el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente (RR), una recaída es un evento centinela. Es necesario como mínimo un episodio clínico para establecer el diagnóstico de EMRR,[1] y –en el Reino Unido– se requieren una o más recaídas antes de poder indicar la mayoría de los tratamientos modificadores para la EM. Una recaída de la EM se diagnostica sobre la base de los signos clínicos; sin embargo, los estudios de resonancia magnética (RM) demostraron que se acumulan alrededor de 5-10 nuevas lesiones de la sustancia blanca (SB) por recaída diagnosticada,[2] lo que pone de relieve que los eventos sintomáticos subestiman en gran medida la actividad inflamatoria de la EM. Además, dado que las lesiones asintomáticas observadas en la RM predicen firmemente el desarrollo subsiguiente de EM en función de los signos clínicos, por ejemplo,[3] una nueva lesión observada en la RM hoy se considera esencialmente equivalente a una recaída cuando se establece un diagnóstico de EMRR.[1] Sin embargo, si bien la evidencia en la RM puede reducir considerablemente el tiempo necesario para establecer el diagnóstico de EM, lo reduce a expensas de la especificidad clínica.[4]

Al considerar los tratamientos modificadores para la EM, la RM ha desempeñado un papel muy importante en el desarrollo de fármacos, y a nivel grupal, un efecto del tratamiento sobre la acumulación de lesiones de la SB predice el efecto sobre las recaídas y lo hace en ensayos mucho más pequeños y más cortos.[5] Sin embargo, a nivel del paciente con EM creemos que las lesiones asintomáticas observadas en la RM deberían considerarse con más cuidado. Si bien somos conscientes de que el uso temprano de fármacos más potentes reduce el riesgo de EM progresiva secundaria, o al menos retrasa su aparición,[6] incluso si aceptamos que el objetivo del tratamiento modificador de la EM es suprimir toda actividad inflamatoria (algunos autores han planteado que las recaídas tempranas tienen un papel relativamente menor en la progresión de la discapacidad a largo plazo), existen varias razones para considerar con cuidado los hallazgos de la RM. El principal problema es que el aspecto de las lesiones en la RM no es específico de la patología; por ejemplo, las lesiones vasculares y de la EM pueden tener el mismo aspecto. Además, el envejecimiento normal está asociado con acumulación de lesiones cerebrales, y con más frecuencia se observa en personas con factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de migraña. Por lo tanto, no todas las nuevas lesiones cerebrales observadas en un paciente con EM son necesariamente causadas por la EM. La localización de la lesión puede proporcionar indicios sobre la etiología (por ej., es más probable que las lesiones que aparecen en regiones no fronterizas (*non-watershed*) estén relacionadas con EM), aunque esto todavía no ofrece certeza.

Aparte de esto, el trabajo de Río y colegas[7] plantea que definir un fracaso de tratamiento solo sobre la base de los hallazgos de la RM puede llevar a intensificar el tratamiento sin la perspectiva de beneficio clínico. En el estudio que realizaron en pacientes con EM que recibían interferón beta, hallaron que la acumulación de ≤ 2 lesiones visibles en la RM en el transcurso de un año, o la presencia de una sola lesión realzada con gadolinio dentro de los 12 meses, no estaban asociadas con mayor riesgo de discapacidad creciente durante ~7 años siguientes. Estos investigadores no evaluaron la localización de la lesión, pero creemos que esto también debería considerarse al orientar a los pacientes con EM en sus elecciones de tratamiento, ya que el pronóstico de las lesiones no es necesariamente el mismo. Por ejemplo, las lesiones en la fosa posterior, en comparación con las lesiones en otras áreas del cerebro, parecen estar asociadas con resultados más incapacitantes.[8]

Dicho esto, los síntomas están lejos de ser un marcador ideal de la actividad inflamatoria de la EM. Tallantyre y colegas[9] hallaron que los síntomas que llevaban a un

paciente a asistir a la consulta por recaída de EM finalmente no se consideraban causados por una recaída de la EM en ~40% de los casos. Cuando existen dudas acerca del origen de los síntomas, la RM puede utilizarse para buscar una lesión potencialmente causal, pero la ausencia de una lesión no significa que un episodio sintomático no esté relacionado con inflamación: alrededor del 30% al 40% de las lesiones por EM en la SB, y casi todas las lesiones por EM en la sustancia gris serán pasadas por alto en la RM convencional.[10] Por lo antedicho, planteamos que, aún con un abordaje absoluto para eliminar la inflamación, es necesaria una ponderación matizada de la evidencia clínica y radiológica.

En conclusión, no creemos que las lesiones asintomáticas detectadas en la RM puedan considerarse equivalentes a una recaída. En cambio, deberán considerarse un complemento en lugar de un sustituto de los hallazgos clínicos, teniendo en cuenta también la tasa de acumulación y la localización de las lesiones, así como las comorbilidades. Además, creemos que el valor pronóstico de la evidencia clínica y de la RM deberá sopesarse frente a una franca evaluación de los riesgos y beneficios de cada tratamiento. Un abordaje mecánico, cuando se observa una nueva lesión en la RM, lleva a iniciar o intensificar el tratamiento, puede causar más perjuicios que beneficios y puede agotar innecesariamente las opciones terapéuticas para un paciente con EM.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo. En los últimos 3 años, Declan Chard recibió honorarios (abonados a su empleador) de EXCEMED por actividades educativas dirigidas por docentes; tuvo gastos de reuniones financiados por EAN, ECTRIMS, Novartis y la Sociedad de Neurociencias. Recibió fondos para investigaciones de la *International Progressive MS Alliance*, de la *MS Society of Great Britain and Northern Ireland* y del *National Institute for Health Research* (NIHR) *University College London Hospitals* (UCLH) *Biomedical Research Centre*. Anand Trip recibió apoyo no económico y/u honorarios personales de Biogen, Merck Serono, Novartis, Roche y Teva. Participó en ensayos clínicos realizados por Biogen y Sanofi Genzyme. Recibe apoyo del *National Institute for Health Research* (NIHR) *University College London Hospitals* (UCLH) *Biomedical Research Centre*.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo económico para la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo.

ORCID iD

Declan T Chard https://orcid.org/0000-0003-3076-2682

Referencias

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–173.
2. McDonald WI, Miller DH and Thompson AJ. Are magnetic resonance findings predictive of clinical outcome in therapeutic trials in multiple sclerosis? The dilemma of interferon-beta. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 14–18.
3. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121(Pt. 3): 495–503.
4. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 133–142.
5. Sormani MP and Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12(7):669–676.
6. Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;21(2): 175–187.
7. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon-β- treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2018; 24(3): 322–330.
8. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75(21): 1933–1938.
9. Tallantyre EC, Causon EG, Harding KE, et al. The aetiology of acute neurological decline in multiple sclerosis: experience from an open-access clinic. *Mult Scler* 2015; 21(1): 67–75.
10. Geurts JJ, Bö L, Pouwels PJ, Castelijns JA, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. AJNR *Am J Neuroradiol* 2005; 26(3): 572–577.

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(14): 1845-1847
DOI: 10.1177/1352458519885110

© The Author(s), 2019
Guía para la reutilización de artículos: sagepub.com/journals-permissions

Correspondencia a
M Tintore
Servei de Neurologia-Neuroimmunologia, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici Cemcat, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.
mtintore@cem-cat.org

Georgina Arrambide
Mar Tintore
Servei de Neurologia-Neuroimmunologia, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Una nueva lesión asintomática en la RM constituye una recaída y deberá tratarse como tal – Comentario

Georgina Arrambide y Mar Tintore

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad dinámica que requiere controles periódicos clínicos y con resonancia magnética (RM). Si bien siempre debemos basarnos en el criterio clínico, la RM convencional resultó ser un biomarcador muy útil no solo para el diagnóstico sino también para estimar el pronóstico de la EM y considerar las opciones de tratamiento.[1,2] Dicha utilidad plantea el siguiente interrogante: ¿Es una nueva lesión asintomática en la RM similar a una recaída? Podemos considerar diversos puntos de vista para abordar este interrogante al seguir las líneas de pensamiento de Rojas et al[3] y Chard et al[4], ya que tratan este tema desde opiniones opuestas.

En primer lugar, desde el punto de vista diagnóstico: en los criterios diagnósticos para EM de 2017, aún se requiere un primer episodio clínico para establecer el diagnóstico de EM como mencionan claramente Chard et al. En los criterios no se incluyeron los síndromes radiológicos aislados (SRA), aunque se reconoció que los individuos con SRA tienen una alta probabilidad de tener EM.[1] Con este fundamento, los SRA podrían considerarse EM en futuras versiones de los criterios diagnósticos. Además, los criterios ya consideran que la presencia de nuevas lesiones en la RM es equivalente a una recaída para diagnosticar la propagación en el tiempo, lo que reduce considerablemente el tiempo para establecer el diagnóstico.[1]

En segundo lugar, cuando se estima el pronóstico de la EM: como manifiestan Rojas et al, tanto las recaídas como la acumulación de lesiones son el reflejo de nueva actividad inflamatoria que puede propagar la progresión de la discapacidad en el futuro. El número de lesiones observadas al momento del primer episodio y la acumulación de lesiones, especialmente durante los primeros años siguientes al comienzo de la enfermedad, pueden ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar EM secundaria progresiva en el mediano a largo plazo.[5,6] La supuesta importancia de la acumulación de lesiones asintomáticas como factor de riesgo de discapacidad permanente señalada por Rojas et al se demuestra en el modelo topográfico de la EM. Este modelo propone que la discapacidad en la EM es consecuencia de un desenmascaramiento insidioso de déficits atribuibles a las lesiones focales subyacentes a medida que las reservas compensatorias disminuyen en el transcurso de los años,[7] lo que indica que las lesiones inicialmente consideradas asintomáticas pueden volverse sintomáticas cuando la reserva funcional se agota. Cabe destacar que este modelo tiene en cuenta la localización de las lesiones. Las lesiones en áreas con escasa capacidad de plasticidad organizacional, como la médula espinal, podrían desenmascararse antes que las lesiones de la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales.[7] Esto coincide con una publicación reciente que demuestra que las nuevas lesiones en la médula ósea contribuyen de manera importante al desarrollo de EM secundaria progresiva.[6]

En tercer lugar, cuando se considera el tratamiento con corticoides: si bien, como mencionan Rojas et al, los corticoides en dosis altas pueden reducir el riesgo de lesiones realzadas con contraste (LRC) que evolucionan a agujeros negros persistentes,[3,8] este tratamiento no parece modificar la evolución de la EM a largo plazo.[9] Esta ausencia de efecto a largo plazo es la justificación para no tratar los episodios clínicos no incapacitantes con corticoides, ya que los beneficios potenciales no parecen compensar los riesgos potenciales. Por lo tanto, el tratamiento de una nueva lesión asintomática con corticoides no se justifica si actualmente no los utilizamos para tratar todos los episodios clínicos.

En cuarto lugar, cuando se considera iniciar o cambiar un tratamiento modificador de la enfermedad (TME): la RM es una herramienta muy sensible para el seguimiento de la actividad inflamatoria ya que las lesiones nuevas aparecen con más frecuencia que los episodios clínicos.[2,10] Por lo tanto, la presencia y el número de nuevas lesiones se utilizan ampliamente junto con las recaídas y/o el aumento de los puntajes de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS,

Expanded Disability Status Scale) desarrollados para evaluar la respuesta al tratamiento.[11] En general, el efecto del tratamiento sobre la acumulación de lesiones predice el efecto sobre las recaídas tanto en los ensayos clínicos como a nivel grupal.[10,11] Sin embargo, esto puede no ser tan sencillo a nivel individual, como señalan Declan et al. Las recaídas pueden ser mejores que la RM para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con comorbilidades preexistentes o nuevas que también afectan la sustancia blanca. Además, la presencia de pocas lesiones no está asociada con discapacidad a largo plazo,[5] pero, como ya se mencionó, la topografía de la nueva lesión podría ser más relevante.[6] Por otro lado, la RM puede proporcionar evidencia más objetiva que la evaluación clínica dado que, por ejemplo, los episodios clínicos sin nuevas lesiones en la RM pueden de hecho ser pseudo-recaídas. Sin embargo, también es posible que no se detecten todas las nuevas lesiones en la RM convencional, como las lesiones localizadas en la sustancia gris.[12]

En resumen, en una enfermedad tan compleja como la EM, hasta la fecha, la información clínica y la información de la RM se complementan entre sí y deberán evaluarse en conjunto para informar el proceso de toma de decisiones de tratamiento en la EM, ajustado a nivel individual.

Declaración de conflictos de interés

Las autoras declararon los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo. G.A. recibió compensaciones por servicios de consultoría o participación en comités asesores de Sanofi, Merck y Roche; apoyo para investigaciones de Novartis; viáticos para asistir a reuniones científicas de Novartis, Roche, Stendhal y ECTRIMS; y honorarios por disertaciones de Sanofi, Merck y Novartis. M.T. recibió compensaciones por servicios de consultoría y honorarios por disertaciones de Almirall, Bayer Schering Pharma, Biogen-Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis y Teva Pharmaceuticals. M.T. es coeditora de *Multiple Sclerosis Journal–ETC*.

Financiación

Las autoras no recibieron apoyo económico para la investigación, la autoría y/o la publicación del presente artículo.

Ética en investigación y consentimiento de los pacientes

No se requirió consentimiento informado para este trabajo.

ID en ORCID

Georgina Arrambide https://orcid.org/0000-0002-2657-5510
Mar Tintore https://orcid.org/0000-0001-9999-5359

Referencias

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
2. Reich DS, Lucchinetti CF and Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169–180.
3. Rojas JI, Patrucco L and Cristiano E. An asymptomatic new lesion on MRI is a relapse and should be treated accordingly – Yes. *Mult Scler* 2019; 25: 1842–1843.
4. Chard DT and Trip A. An asymptomatic new lesion on MRI is a relapse and should be treated accordingly – No. *Mult Scler* 2019; 25: 1843–1845.
5. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt 7): 1863–1874.
6. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142(8): 2276–2287.
7. Krieger SC, Cook K, De Nino S, et al. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(5): e279.
8. Di Gregorio M, Gaetani L, Eusebi P, et al. Treatment of multiple sclerosis relapses with high-dose methylprednisolone reduces the evolution of contrastenhancing lesions into persistent black holes. *J Neurol* 2018; 265(3): 522–529.
9. Brusaferri F and Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000;247(6): 435–442.
10. Sormani MP and Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013; 12(7): 669–676.
11. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019; 92(4): 180–192.
12. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: Improved detection with 3D double inversionrecovery MR imaging. *Radiology* 2005; 236(1): 254–260.

Revisión de actualidad

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(14) 1828–1834

DOI: 10.1177/
1352458519848965

© The Author(s), 2019
Guía para la reutilización
de artículos: sagepub.com/
journals-permissions

Correspondencia a
T. Kalincik
Department of Neurology,
The Royal Melbourne
Hospital, L4 East, 300 Grattan
Street, Melbourne, VIC 3050,
Australia.
**tomas.kalincik@unimelb.
edu.au**

Tomas Kalincik
CORe, Department of
Medicine, The University
of Melbourne, Melbourne,
VIC, Australia/Department
of Neurology, The Royal
Melbourne Hospital,
Melbourne, VIC, Australia

Helmut Butzkueven
Central Clinical School,
Monash University,
Melbourne, VIC, Australia

El registro MSBase: Informe de la práctica clínica

Tomas Kalincik y Helmut Butzkueven

Resumen

Durante la última década, los registros clínicos han contribuido significativamente a la reserva de pruebas que respaldan las decisiones de tratamiento en los pacientes con esclerosis múltiple. Al ser el registro internacional de mayor magnitud de esclerosis múltiple y trastornos neuroinmunológicos, MSBase recopila información demográfica, clínica y paraclínica limitada de los pacientes tratados en diferentes regiones y bajo diversas circunstancias. En esta revisión, proporcionaremos un resumen de su producción editorial con foco en la información con impacto en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

***Palabras clave*:** Datos observacionales, registro, MSBase, terapia, recaída

Fecha de recibido: 31 de octubre de 2018; revisado: 2 de abril de 2019; aceptado: 9 de abril de 2019

Introducción

La introducción de la terapia con interferón β para la esclerosis múltiple (EM) recidivante en la década de los años noventa creó muchos cambios grandes para las personas que vivían con la enfermedad y para sus médicos. Este fue el inicio de la era de las terapias modificadoras de la enfermedad EM. La profesión de personal de enfermería para la EM creció a partir de la necesidad de enseñar y apoyar las terapias de inyección, y las clínicas especializadas en el tratamiento de la EM surgieron en muchos servicios neurológicos. La creciente necesidad de seguir los resultados en grandes cantidades de pacientes con EM generó el desarrollo de bases de datos electrónicas específicas para la EM y plataformas de visualización para la atención clínica. Un sistema principal, denominado iMed, fue desarrollado por la empresa farmacéutica Serono en 2000. La popularidad de iMed convenció a Serono para que desarrollara un instrumento innovador basado en la web para acumular archivos de datos de pacientes con EM codificados de los programas de iMed en un registro en línea, MSBase. Después de una fase de desarrollo exitosa, MSBase se entregó a los médicos de EM en 2004 y el registro se incorporó como una empresa no lucrativa independiente con base en Australia.[1] Ha crecido para convertirse en el registro de EM internacional de mayor magnitud, con casi 63.000 historias clínicas de 132 clínicas miembro en 35 países (www.msbase.org, consultado el 28 de marzo de 2019). El éxito de MSBase se funda en algunos principios consolidados. Fundamentalmente, todos los investigadores acuerdan recopilar un conjunto de datos mínimo bien definido. La visión de MSBase es altamente democrática, ejemplificado por el hecho de que cada miembro puede solicitar el conjunto de datos compuesto para análisis. Al mismo tiempo, cada miembro individual permanece en control de su conjunto de datos contribuido en MSBase y puede rechazar o permitir el acceso a su porción de datos en cada proyecto. Debido a que los principios de gestión de MSBase son transparentes y fuertes, los investigadores de todo el mundo tienen confianza para participar, contribuir datos, realizar análisis y debatir los resultados y desenlaces clínicos de manera dinámica. Una ventaja principal de MSBase es que la participación es voluntaria y autoseleccionada ─esto quiere decir que los participantes están activamente interesados en la recopilación y análisis de datos de desenlaces clínicos de alta calidad en la EM. La densidad y la calidad de los datos recopilados se aseguran mediante un proceso de calidad de datos transparente, con foco en la precisión sintáctica, la consistencia y credibilidad de la información registrada.[2] MSBase está registrado la plataforma de *International Clinical Trials Registry* de la Organización Mundial de la Salud (ACTRN12605000455662) y fue aprobada

por el *Melbourne Health Human Research Ethics Committee* y por cada junta de revisión institucional del sitio según se requiriera.

En esta revisión de actualidad, resumiremos la publicación editorial de MSBase, con foco en los estudios con impacto en el tratamiento de la EM. Las pruebas resumidas son una combinación de estudios y resultados originales que son confirmatorios de otros estudios originales publicados anteriormente.

Epidemiología de la EM

La naturaleza selectiva del registro MSBase (ver lo anterior) ayuda a que la base de datos mantenga su alta densidad y calidad para las mediciones clínicas recopiladas habitualmente. En marzo de 2019, tuvo casi 550.000 puntuaciones de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)), 86% de las cuales también había registrado las puntuaciones *Kurtzke Functional System Scores*, con una media de intervalo interpuntuación de 5,7 meses ─una densidad de datos que es comparable a la mayoría de los ensayos clínicos. Los centros participantes de mayor magnitud han sido particularmente exitosos en la generación de datos de calidad alta.[2] Si bien el registro selectivo no es adecuado para la cuantificación de la incidencia y prevalencia basada en la población de EM y otras enfermedades, ha permitido la investigación de otras preguntas altamente focalizadas en relación con la fenomenología y epidemiología de la EM.

Por ejemplo, los primeros síntomas de la EM tienden a ser informados en una etapa temprana en pacientes que viven en mayor altitud.[3] Las recaídas se observan más frecuentemente durante los primeros meses de primavera, tanto en los hemisferios norte como sur, con el punto máximo de incidencia de recaída después de la concentración mínima local de radiación ultravioleta. El intervalo entre la concentración mínima de radiación UV y el punto máximo de recaída tiende a ser más prolongado en altitudes menores (en 28 días por cada 10° de latitud, intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) 3-54, n = 9811).[4] La menor edad y el sexo femenino se asocian con mayor riesgo de recaídas y el sexo masculino se asocia con una acumulación marginalmente más rápida de discapacidad.[5] El cociente de mujeres y hombres es claramente inferior en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP; 1,2:1) que en pacientes con EM de aparición recidivante con muy poca actividad de recaída (2.2:1; n = 12,451).[6] El fenotipo de una recaída está parcialmente determinado por las características del paciente como la duración de la enfermedad, la edad y el sexo.[7] Los pacientes también tienden a volver a presentar recaídas que implican dominios neurológicos afectados por sus recaídas previas.

Desde la perspectiva global, las características de la EM han cambiado continuamente. De acuerdo con otros trabajos publicados,[8,9] MSBase ha mostrado que el tiempo a la etapa de discapacidad significativa[10] o la esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS)[11] ha aumentado notablemente durante las últimas dos décadas. Si este cambio está impulsado por el avance de la inmunoterapia para la EM o no, sigue sin determinarse.

Efectividad y secuenciación de las terapias de EM

Los pacientes y sus neurólogos comparten el mismo objetivo: minimizar el impacto de la EM mediante la elección informada de inmunoterapia con respecto a las circunstancias individuales del paciente. Este objetivo ahora se ha vuelto posible, ya que la exposición continua a largo plazo a las inmunoterapias de la EM se asocia con la reducción sustancial del riesgo de empeoramiento de la discapacidad (cociente de riesgos instantáneos (HR, *hazard ratio*) = 60, IC del 95% = 0,43-0,82, n = 14.717).[12] Al mismo tiempo, este conocimiento se convierte en la fuente de sesgo e indicación que es inherente a cualquier conjunto de datos observacionales de pacientes tratados. Entre los diversos métodos analíticos establecidos que pueden mitigar el sesgo de indicación, los métodos basados en las puntuaciones de propensión se han vuelto los más usados comúnmente en la investigación de la EM.[13] Estos métodos han sido utilizados exhaustivamente en varias otras áreas de medicina, en donde son una práctica estándar aceptada.

En escenarios en los que los ensayos clínicos aleatorizados no serían posible o éticos, varias bases de datos observacionales de gran magnitud han generado pruebas que dilucidan la efectividad relativa entre las inmunoterapias disponibles actualmente. Los análisis típicamente aspiran a replicar los resultados de los ensayos esenciales para establecer la validez externa con la metodología usada, antes los investigadores procedían a explorar interrogantes que no se habían estudiado previamente en los ámbitos de ensayos. Por ejemplo, los análisis de la primera MSBase mostraron que la efectividad de las dos dosis subcutáneas de interferón β-1a es similar, por lo tanto replica los resultados del ensayo PRISMS.[16] Otros análisis replicaron los resultados de los ensayos comparativos simultáneos de las terapias inmunomoduladoras inyectables de primera línea.[17] Posteriormente, demostramos que la intensificación escalada de la terapia es superior

al cambio de tratamiento "horizontal", particularmente en pacientes que experimentaron actividad de la enfermedad durante tratamiento con otro agente inyectable.[18,19] Las diferencias entre las clases diferentes de inmunoterapias están relativamente menos pronunciadas en pacientes que no tenían tratamiento previo.[20] En las dos estrategias de intensificación más comúnmente usadas, natalizumab se asocia con un control superior de recaídas (HR = 0,6, IC del 95% = 0,4–0,8) y una mayor posibilidad de mejoría en la función neurológica que fingolimod (HR = 2,8, IC del 95% = 1,7–4,6, *n* = 578).[21] Al usar los datos del programa de familiarización con el producto australiano, el efecto de cladribina en la actividad de recaída fue más comparable con aquel de fingolimod.[22] Entre las inmunoterapias más potentes, alemtuzumab y natalizumab se asocian con efectos similares en la frecuencia de recaída, mientras que natalizumab pareciera ser superior a alemtuzumab en la tasa de mejoría confirmada de la función neurológica (HR= 0,35, IC del 95% = 0,20–0,59, *n* = 361).[23]

Varios interrogantes abordados con los datos de MSBase se refieren a escenarios de tratamiento específicos. Por ejemplo, el comienzo de fingolimod dentro de los 2 meses de discontinuación de natalizumab previene la reactivación postratamiento de la enfermedad.[24] Esta observación se replicó posteriormente en un ensayo clínico aleatorizado[25] y se asoció con un cambio de práctica casi inmediato, también observado en el registro MSBase, ya que los médicos rápidamente redujeron el período de reposo farmacológico entre el cese de natalizumab y el comienzo de fingolimod. Entre los pacientes que discontinúan las inmunoterapias de EM, el riesgo de reactivación de la enfermedad es relativamente inferior en los hombres mayores con mayor discapacidad preexistente. Por otra parte, un mayor riesgo de progresión de discapacidad se asocia con la edad avanzada y la progresión de la discapacidad durante el tratamiento previo.[26,27]

Los avances en el uso de los datos observacionales han permitido que los médicos tomen decisiones de tratamiento informadas en las situaciones múltiples que no se abordan directamente en los ensayos clínicos aleatorizados. Si bien ese tipo de pruebas complementarias es importante para eliminar la brecha entre los estudios de eficacia del tratamiento y la necesidad de enfoques de tratamiento personalizado, plantea una mayor demanda en la comunidad clínica y académica ─revisores, editores y lectores por igual─ ya que múltiples fuentes de sesgo, con frecuencia, están presentes en los datos. En consecuencia, para estudios que usan datos observacionales, los diseños analíticos considerados son obligatorios.[28]

Progresión de la discapacidad en los fenotipos de la EM

Todos los fenotipos de EM clínicos pueden asociarse con la acumulación de discapacidad, ya sean secundarios o independientes de las recaídas.[29] Como se demostró en gran cantidad de ensayos clínicos, la actividad inflamatoria episódica ha sido considerada tradicionalmente como la característica que puede prevenirse de la EM. Recientemente, los ensayos clínicos han mostrado que algunas de las inmunoterapias también pueden ralentizar la progresión de la discapacidad, en particular en pacientes con pruebas radiológicas de inflamación focal.[30,31] La colaboración de MSBase recientemente ha generado pruebas complementarias, que destacan la función que la inflamación episódica manifiesta puede tener en las decisiones sobre el tratamiento de las formas de enfermedad progresiva. En general, la exposición de una cohorte con EMPP a cualquier inmunoterapia aprobada para remitir la recaída de EM (con una sobrerrepresentación de agentes inyectables) no se asoció con mejores resultados de discapacidad en el corto plazo.[32] Sin embargo, en EMPP estratificada por actividad recidivante sustituida, la mayor persistencia en cualquiera de las inmunoterapias se asoció con descenso del riesgo de progresión de discapacidad en los pacientes que experimentaban recaídas (EMPP activa, también conocida como EM progresiva-recidivante),[33] pero no en aquellos con el fenotipo de EM puramente progresiva.[34] Estimamos que el tratamiento sin interrupciones de la EMPP activa puede asociarse con hasta el 30% de reducción en la frecuencia de episodios de progresión de discapacidad sostenida cuando se compara a ninguna exposición a inmunoterapia (HR = 0,66, IC del 95% = 0,54–0,90, *n* = 553).

Una asociación similar se observa en la EM de aparición recidivante avanzada (identificada como marcha restringida, como EDSS etapa 4 o 6). Después de que los pacientes han alcanzado etapas de discapacidad importante, el incremento de discapacidad más rápido se asocia con una frecuencia más alta de recaídas y, a su vez, es mitigada por una mayor exposición a inmunoterapias de alta eficacia.[35] Este beneficio terapéutico es incluso evidente en la EM avanzada, retarda la progresión desde EDSS etapa 6,0 a 6,5 (9% de descenso del riesgo de progresión por cada 25% del tiempo pasado con inmunoterapia, IC del 95% = 1%-16%, *n* = 880).

Las cohortes con EM de aparición recidivante avanzada están típicamente enriquecidas con EMPS.

Hemos desarrollado una definición aplicable de la EMPS, que es adecuada para el uso como un criterio de inclusión o un resultado en estudios clínicos.[36] Esta definición proporciona a los investigadores un instrumento para identificar pacientes con EMPS de una manera reproducible, independiente de las decisiones terapéuticas y con menos retardo que un diagnóstico asignado por un médico. Al usar esta definición para seleccionar pacientes con EMPS comprobada, no encontramos efecto general de terapias modificadores de la enfermedad acumuladas (disponible para la EM con recaída-remisión) en la progresión de la discapacidad en la EMPS.[37] Sin embargo, la alta persistencia en estas terapias se asocia con menor tasas de progresión de discapacidad en aquellos pacientes con EMPS que presentan recaídas ($\beta = -0{,}028$ a $-0{,}019$, IC del 95% = $-0{,}045$ a $-0{,}001$, $n = 661$), pero no en aquellos sin signos clínicos de inflamación episódica ($\beta = -0{,}008$ a $-0{,}006$, IC del 95% = $-0{,}027$ a 0,010, $n = 960$).[38] Esta observación corrobora los resultados del ensayo de siponimod en la EMPS, en el que la EMPS recidivante se asoció con una respuesta más pronunciada a la terapia del estudio que la EMPS no recidivante.[31] Curiosamente, las trayectorias de discapacidad después de que los pacientes habían sido diagnosticados con EMPS no parecían contingentes en la frecuencia de recaída o exposición a inmunoterapias durante las primeras etapas de EM con recaída-remisión.[38]

Consideradas conjuntamente, las observaciones sugieren que el curso de la EM es altamente variable con el paso del tiempo. El deterioro inminente de la función neurológica esta codeterminado por la actividad inflamatoria episódica en curso y su modulación con la inmunoterapia adecuada.[39] Fundamentalmente, la aparición de enfermedad progresiva, que sigue representando un problema terapéutico, puede retardarse sustancialmente o incluso evitarse con la inmunoterapia temprana y proactiva (HR = 0,76 para el comienzo de la terapia de alta eficacia ≤ 5 contra > 5 años desde la aparición de la enfermedad, IC del 95% = 0,66-0,88, $n = 638$).[40]

Medidas de resultados

La prevención y la inversión de la discapacidad neurológica son objetivos presentes de la inmunoterapia para la EM. La evaluación objetiva de la discapacidad física depende principalmente de la examinación neurológica —un proceso de evaluación complejo que requiere sustancial capacitación y experiencia y no está libre de sesgos subjetivos.[41] Esto se refleja por la relativa baja estabilidad de las puntuaciones EDSS en los individuos durante los primeros 4 años desde la aparición de la EM.[42] En pacientes con duraciones de enfermedades más prolongadas, la estabilidad temporal de las puntuaciones de EDSS registradas mejora.

En un intento de maximizar la confiabilidad de los resultados de discapacidad, tanto para el uso en registros observacionales como en ensayos clínicos, hemos evaluado una cantidad de definiciones de discapacidad progresiva confirmada.[43] Para las definiciones más comúnmente usadas en los ensayos clínicos, la proporción de episodios de progresión sostenidos a los 5 años fue 70% y 74% cuando se usó el período de confirmación de 3 o 6 meses, respectivamente. Con el uso de la confirmación de 12 meses se incrementó la estabilidad de los episodios a 80%. Las características asociadas con una mayor probabilidad de recuperación de episodios de progresión de discapacidad fueron sexo femenino, menor edad y curso de EM recidivante.

Si bien la mayor solidez de los medios de cuantificación de la discapacidad relacionada con la EM es claramente necesaria, la accesibilidad del EDSS y su compatibilidad con la evaluación neurológica estándar hacen que sea la escala de discapacidad de EM más difundida. Su capacidad para servir como un resultado confiable en los registros observacionales, si bien representan la variabilidad en la evaluación, así como también, la variabilidad de la enfermedad, pueden mejorar con el uso de enfoque analíticos avanzados, como el modelado de una clase latente y métodos bayesianos.[44,45]

Pronóstico

El pronóstico de la EM está complicado por la alta variabilidad de su curso (tanto interindividuos como con el paso del tiempo). Las trayectorias de discapacidad previas solo se asocian ligeramente con el incremento de discapacidad futura, una observación que se replica en diferentes etapas de la enfermedad.[35,46] MSBase ha contribuido a la predicción de la EM clínicamente definitiva después de su primera presentación clínica.[47] Al seguir con estos análisis de cohortes centradas, profundamente fenotipadas,[48] nuestros modelos predictivos desarrollados en grandes poblaciones en múltiples centros de EM predominantemente terciarios, identificaron mayor discapacidad, menor edad, presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y mayor carga de lesión en la resonancia magnética (RM) y actividad en el síndrome clínicamente aislado como factor predisponente de diagnóstico más temprano de la EM clínicamente definitiva.[47] Estos factores predisponentes

se enriquecieron con el sexo femenino y la aparición de enfermedad multifocal en la EM de aparición infantil.[49] Complementario a esto, la mayor edad y la implicación de la función motora en la primera presentación de la EM se asociaron con un mayor riesgo de empeoramiento de discapacidad.[50]

Las recaídas frecuentes durante el curso de la EM clínicamente definitiva son predictivas de la discapacidad tanto en el corto como en el largo plazo. El fenotipado de las recaídas revela que aquellas asociadas más comúnmente con peores resultados de discapacidad se presentan con síntomas y signos piramidales, cerebelosos y esfintéricos.[51,52] Curiosamente, el avance de las recaídas con tratamiento son factores predisponentes más importantes de empeoramiento de discapacidad futura (una recaída con tratamiento se asocia con un aumento de etapa medio de 0,86 en EDSS) que las recaídas que ocurren sin ninguna inmunoterapia (una recaída sin tratamiento se asocia con un aumento de etapa medio de 0,05 en EDSS).[51] En el embarazo, la mayoría de los factores predisponentes confiables del riesgo posparto de recaídas es la actividad de recaída preparto (β = 14,1, IC del 95% = 9,1–21,9, n = 893 embarazos).[53]

En resumen, los resultados del registro MSBase han contribuido al esfuerzo global para identificar las asociaciones que ayudan a predecir la actividad de enfermedad futura y la discapacidad en grupos de pacientes y en escenarios clínicos específicos. Nuestra siguiente tarea es integrar estas asociaciones a los modelos predictivos exhaustivos, capaces de estimar el riesgo (y sus distribuciones) en pacientes individuales, con foco en decisiones de tratamiento individualizadas. Nuestro esfuerzo inicial en la predicción personalizada de la respuesta del tratamiento, mediante el uso solo de los factores predisponentes demográficos, clínicos y paraclínicos disponibles en MSBase, se replicó bien en una cohorte sin superposición del *Swedish MS Registry* (79%–96% de precisión predictiva de la predicción de recaídas y cambios en EDSS durante hasta 4 años).[54] Los futuros avances en la predicción individual de respuesta de tratamiento requerirán no solo conjuntos de datos muy grandes, recopilados prospectivamente, sino también enfoques analíticos nuevos.[45]

Limitaciones

La limitación principal del registro MSBase se encuentra en la naturaleza observacional de los datos registrados.[55] La adquisición de datos integrada en la práctica clínica se asocia con el aumento de la oportunidad de error, principalmente debido a la falta de verificación de datos primarios, confiabilidad en las medidas de resultados tradicionales, sesgo de informe y heterogeneidad entre los centros participantes.[28] Hemos implementado medidas sistemáticas para mitigar el impacto de estas fuentes de error y sesgo, incluido un procedimiento de densidad y calidad de datos estandarizado,[2] capacitación en Neurostatus y ajuste de análisis para el centro de estudio o país. La participación autoseleccionada de los sitios MSBase, que son principalmente clínicas y centros de EM académicos subespecializados, pueden impactar negativamente en la generalizabilidad de las pruebas generadas. En consecuencia, hemos implementado una evaluación estandarizada de representatividad de los datos registrados[2] y nuestros análisis están acompañados típicamente por análisis de sensibilidad que exploran la generalizabilidad de nuestros resultados en diferentes contextos clínicos. Finalmente, la reproductibilidad de los resultados del estudio es un atributo importante del proceso de descubrimiento y en muchos estudios hemos usado cohorte de descubrimiento y validación para demostrar la solidez de las pruebas recientemente generadas.

Orientaciones para el futuro

La MSBase Foundation completará el lanzamiento de un nuevo sistema de ingreso de datos en 2019 para satisfacer las necesidades de generación de datos de resultados de EM en el futuro. Una gran cantidad de desafíos clave y de oportunidades espera. Fundamentalmente, el sistema nuevo permite la integración técnica de nuevas fuentes de datos vía una interfaz de programación de aplicación (API, *application programming interface*) sólida. Hay una tendencia hacia los datos autogenerados de pacientes de instrumentos de monitoreo activo a pasivo conectados a la web, y estos complementarán el seguimiento de la discapacidad neurológica mediante el uso de escalas administradas por los médicos, como la puntuación EDSS. El nuevo sistema también permitirá la presentación fácil de los resultados informados por los pacientes, como la calidad de vida y, fundamentalmente, las medidas de productividad para integrar al mínimo conjunto de datos.

Otra área que sin dudas avanzará rápidamente en los próximos 5 años es el monitoreo por RM. Hay una gran demanda para implementar las medidas de RM seriales como el cambio en la carga de la lesión o el volumen cerebral como marcadores del fenotipo de la enfermedad y el efecto del tratamiento. MSBase se encuentra en el desarrollo de infraestructura que permitirá la integración de datos de RM volumétricos con información demográfica y clínica. Como parte

de este desarrollo, una gran cantidad de problemas complejos deberá ser abordada, incluida la estandarización de los protocolos de escaneo en múltiples sitios y el modelado del error sistemático de medición.

Con la introducción de una gran cantidad de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad de la EM, el monitoreo de seguridad y la identificación temprana de riesgo graves se han convertido en un objeto de importancia alta. Para cumplir este desafío, varios registros de EM, incluido los registros nacionales suecos, daneses, franceses (OFSEP) e italianos, y MSBase, en la actualidad se encuentran implementando un protocolo para la recopilación sistemática de resultados clave de seguridad y embarazo. La *European Medicines Agency* avanza hacia la consideración de datos generados para los futuros estudios de seguridad posaprobación.

Los enfoques analíticos confiables son críticos para el traslado de los datos observacionales en pruebas. Conducida por la unidad *Clinical Outcomes Research* (CORe) y junto con otros socios académicos, incluidos los registros nacionales franceses y daneses, MSBase ha trabajado hacia la estandarización de los marcos analíticos usados en la investigación de datos observacionales. Además, los nuevos objetivos requieren nuevos enfoques analíticos. Como ejemplo, la implementación de métodos bayesianos no ayudará a mover el foco de las observaciones realizadas en cohorte grandes a los resultados de la enfermedad en pacientes individuales.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: T.K. participó en juntas asesoras científicas para Roche, Genzyme-Sanofi, Novartis, Merck y Biogen; en el comité directivo de Brain Atrophy Initiative de Genzyme; recibió respaldo para los viajes por conferencias y/u honorarios como orador de WebMD Global, Novartis, Biogen, Genzyme-Sanofi, Teva, BioCSL y Merck; y recibió respaldo para la investigación de Biogen. H.B. participó de las juntas asesoras científicas para Biogen, Novartis y Sanofi-Aventis y ha recibido respaldo para los viajes por conferencias de Novartis, Biogen y Sanofi Aventis. Se desempeña en comités directivos para ensayos realizados por Biogen y Novartis, y ha recibido respaldo para la investigación de Merck, Novartis, Roche y Biogen.

Financiamiento

Los autores declararon la recepción del siguiente apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo: El trabajo completado en MSBase e informado en esta revisión fue respaldado por National Health and Medical Research Council (grants 1083539, 1129189, 1157717, 1071124), Medical Research Future Fund (1140766), Multiple Sclerosis Research Australia, University of Melbourne, Multiple Sclerosis Society (Reino Unido), Biogen y MSBase Foundation. MSBase Foundation es una organización no lucrativa que recibe respaldo de Roche, Merck, Biogen, Novartis, Bayer- Schering, Sanofi-Genzyme y Teva.

Referencias

*Solo disponible como resumen de conferencia al momento de la aceptación de este artículo.

1. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, et al. MSBase: An international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(6): 769–774.
2. Kalincik T, Kuhle J, Pucci E, et al. Data quality evaluation for observational multiple sclerosis registries. *Mult Scler* 2017; 23(5): 647–655.
3. Tao C, Simpson S Jr, van der Mei I, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg *Psychiatry* 2016; 87: 1343–1349.
4. Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 880–890.
5. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, et al. Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS. *PLoS ONE* 2015; 10: e0122686.
6. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136(Pt. 12): 3609–3617.
7. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11): 1511–1522.
8. Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing longterm prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017; 23(13): 1757–1761.
9. Tremlett H, Zhao YS, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24): 2004–2015.
10. Kister I, Chamot E, Cutter G, et al. Increasing age at disability milestones among MS patients in the MSBase registry. *J Neurol Sci* 2012; 318(1–2): 94–99.
11. *Fambiatos A. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. In: *Proceedings of the 7th joint European committee for treatment and research in multiple sclerosis/Americas committee for treatment and research in multiple sclerosis meeting,* Paris, 25–28 October 2017. (*Mult Scler* 2017; 23(3 Suppl.): 1–1069).
12. *Kalincik T. Disease modifying therapy improves disability outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis over 22 years. In: *Proceedings of the 7th joint European committee for treatment and research in multiple sclerosis/Americas committee for treatment*

and research in multiple sclerosis meeting, Paris, 25–28 October 2017. (*Mult Scler* 2017; 23(2 Suppl.): 1–1069).

13. Rosenbaum PR and Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984; 79: 516–524.
14. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1213–1222.
15. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, et al. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1891–1904.
16. Kalincik T, Spelman T, Trojano M, et al. Persistence on therapy and propensity matched outcome comparison of two subcutaneous interferon beta 1a dosages for multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e63480.
17. Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G, et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(9): 1159–1171.
18. He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405–413.
19. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(4): 373–387.
20. Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab versus IFN-β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology*: Clinical Practice 2016; 6: 102–115.
21. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsingremitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015; 77: 425–435.
22. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(12): 1617–1626.
23. Kalincik T, Brown JWL, Robertson N, et al. Comparison of alemtuzumab with natalizumab, fingolimod, and interferon beta for multiple sclerosis: A longitudinal study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 271–281.
24. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014; 82(14): 1204–1211.
25. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebocontrolled study in RRMS. *Neurology* 2015; 85(1): 29–39.
26. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: A propensity scorematched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1133–1137.
27. Kister I, Spelman T, Patti F, et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci* 2018; 391: 72–76.
28. Kalincik T and Butzkueven H. Observational data: Understanding the real MS world. *Mult Scler* 2016; 22(13): 1642–1648.
29. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391: 1622–1636.
30. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–220.
31. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1263–1273.
32. Lorscheider J, Kuhle J, Izquierdo G, et al. Antiinflammatorydisease-modifying treatment and disability progression in primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. *Eur J Neurol* 2019; 26(2): 363–370.
33. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
34. Hughes J, Jokubaitis V, Lugaresi A, et al. Association of inflammation and disability accrual in patients with progressive-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75(11): 1407–1415.
35. Lizak N, Lugaresi A, Alroughani R, et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(3): 196–203.
36. Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. *Neurology* 2017; 89(10): 1050–1059.
37. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395–2405.
38. *Lizak N. Determinants of disability accumulation in secondary-progressive multiple sclerosis. In: *Proceedings of the 34th congress of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis*, Berlin, 10–12 October 2018. (*Mult Scler 2018*; 24(2 Suppl.): 1–1066).
39. Kalincik T. Where there is inflammation, treatment may reduce disability progression – Yes. *Mult Scler 2019*; 24: 1808–1810.
40. Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2): 175–187.
41. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, et al. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(7): 746–748.
42. Hughes S, Spelman T, Trojano M, et al. The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: Results from the MSBase registry. J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3): 305–310.
43. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt. 11): 3287–3298.
44. Signori A, Izquierdo G, Lugaresi A, et al. Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis. *Mult Scler* 2018; 24(5): 642–652.
45. *Malpas CB. Early clinical predictors of severe MS. In: *Proceedings of the 34th congress of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis*, Berlin, 10–12 October 2018. (*Mult Scler* 2018; 24(2 Suppl.): 1–1066).
46. Leray E, Yaouanq J, LePage E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133(Pt. 7): 1900–1913.
47. Spelman T, Meyniel C, Rojas JI, et al. Quantifying risk of early relapse in high risk patients with first demyeli-

nating events: Prediction in clinical practice. *Mult Scler* 2017; 23: 1346–1357.

48. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt. 7): 1863–1874.
49. Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2017; 81(5): 729–739.
50. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(5): 479–491.
51. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapseonset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80(1): 89–100.
52. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(2): 266–276.
53. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(6): 739–746.
54. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, et al. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: Prediction of individual treatment response. *Brain* 2017; 140(9): 2426–2443.
55. BeboBF Jr, Fox RJ, Lee K, et al. Landscape of MS patient cohorts and registries: Recommendations for maximizing impact. *Mult Scler* 2018; 24(5): 579–586.

Pharma Solutions

Edición en Español producida por HS Pharma Solutions SRL
Concordia 2987 – Ciudad de Buenos Aires (1417)
República Argentina
info@hspharmasolutions.com
Registro DNDA en trámite

Impreso en Argentina en Grafica Pinter S.A.
Diogenes Taborda 48 – Ciudad de Buenos Aires

Catira

Dimetilfumarato 120 y 240 mg

- Dimetilfumarato baja el riesgo de recaída a la mitad. [1]
- Dimetilfumarato disminuye el riesgo de discapacidad en un 38%. [1]
- Más del doble de pacientes libres de lesiones comparado con placebo a dos años. [2]

PRESENTACIÓN:
Catira 120 mg, envases conteniendo 14 cápsulas.
Catira 240 mg, envases conteniendo 60 cápsulas.

1. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Sclerosis Ralf Gold, M.D., Ludwig Kappos, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Amit Bar-Ot, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Krzysztof Selmaj, M.D., Carlo Tornatore, M.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Minhua Yang, M.S., Sarah I. Sheikh, M.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the DEFINE Study Investigators
N Engl J Med 2012; 367:1098-1107September 20, 2012DOI: 10.1056/NEJMoa1114287

2. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis Robert J. Fox, M.D., David H. Miller, M.D., J. Theodore Phillips, M.D., Ph.D., Michael Hutchinson, F.R.C.P., Eva Havrdrova, M.D., Mariko Kita, M.D., Minhua Yang, M.S., Kartik Raghupathi, M.S., Mark Novas, M.D, Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Vissia Viglirtta, M.D., Ph.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the CONFIRM Study Investigators.
N Engl J Med 2012; 367:1087-1097 September 20, 2012DOI: 10.1056/NEJMoa1206328

Synthon - Bagó

Hacer la diferencia en la vida de personas con Esclerosis Múltiple

Lima 369 5° B (C1073AAF) Capital Federal
(+54) 11 4384-9970 / 71 / 72
informacionmedica@synthonbago.com.ar
www.synthonbago.com.ar

Synthon-Bagó