

REVISTA ESPAÑOLA DE

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Acute transverse myelitis in relapsing neuromyelitis optica. Partial myelitis could be a clinical presentation?

Regina M. Papais-Alvarenga MD, PhD^{1,2}, Marina Papais Alvarenga MD, MsC^{1,2}, Marcos Papais Alvarenga MD, MsC^{1,2,3,4}, Luiz Claudio S. Thuler² MD, Ph

¹Neurology Department. Hospital da Lagoa. Rio de Janeiro. Brazil.

²Post graduation Program in Neurology. Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO). Brazil.

³Neurology Department. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Spain.

⁴Fundación Carolina / Fundación BBVA.

Papel de las infecciones en la esclerosis múltiple

Ana María Fernández, Victoria Fernández, Miguel Guerrero, Óscar Fernández

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias Clínicas. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple

Cristina Guijarro-Castro¹, Sara Moreno-García¹, Félix Bermejo-Pareja^{1,2}, Julián Benito-León^{1,2}

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

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

Comité de redacción:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

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

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

Comité asesor:

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

Comité científico:

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

EDITA:
 Línea
de Comunicación

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

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2010

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Volumen II - Nº 13 - Marzo de 2010

Acute transverse myelitis in relapsing neuromyelitis optica. Partial myelitis could be a clinical presentation?

Regina M. Papais-Alvarenga MD, PhD^{1,2}, Marina Papais Alvarenga MD, MsC^{1,2},
Marcos Papais Alvarenga MD, MsC^{1,2,3,4}, Luiz Claudio S. Thuler² MD, Ph

¹Neurology Department. Hospital da Lagoa. Rio de Janeiro. Brazil. ²Post graduation Program
in Neurology. Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO). Brazil.

³Neurology Department. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Spain.

⁴Fundación Carolina / Fundación BBVA.

5

Papel de las infecciones en la esclerosis múltiple

Ana María Fernández, Victoria Fernández, Miguel Guerrero, Óscar Fernández

Servicio de Neurología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

10

Calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple

Cristina Guijarro-Castro¹, Sara Moreno-García¹, Félix Bermejo-Pareja^{1,2},
Julián Benito-León^{1,2}

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades
Neurodegenerativas (CIBERNED)

17

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

24

Agenda de congresos

29

Acute transverse myelitis in relapsing neuromyelitis optica. Partial myelitis could be a clinical presentation?

REGINA M. PAPAIS-ALVARENGA MD, PhD^{1,2}, MARINA PAPAIS ALVARENGA MD, MSc^{1,2}, MARCOS PAPAIS ALVARENGA MD, MSc^{1,2,3,4}, LUIZ CLAUDIO S. THULER² MD, PH

¹Neurology Department. Hospital da Lagoa. Rio de Janeiro. Brazil.

²Post graduation Program in Neurology. Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO). Brazil.

³Neurology Department. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Spain.

⁴Fundación Carolina / Fundación BBVA.

ABSTRACT. Acute partial transverse myelitis has traditionally been linked to MS while complete transverse myelitis was associated with NMO. We analyze here the spinal cord involvement in sixty patients with relapsing NMO from Rio de Janeiro (Brazil). As the index event, acute transverse myelitis (ATM) was complete in 38 cases and partial in 22 cases. Severe motor impairment occurred in 50% at nadir, 11.6% at recovery and 42.3% at last follow-up. Median time between index events (ATM and optic neuritis [ON]) was 17 months. In 26 cases, the first clinical event was ATM characterized by paraplegia (15), tetraplegia (5) and hemiplegia (1) or sensory dysfunction with marked thoracic level (5); 12 patients developed recurrent myelitis occurred prior to ON; MRI revealed large spinal cord MRI lesions in 87%; CSF showed mild or moderate pleocytosis in 32.5%; elevation of total protein in 35% and intrathecal synthesis of IgG in 37%. Conclusions: complete and partial transverse myelitis could occur in recurrent NMO.

Key words: neuromyelitis optica (NMO), transverse myelitis; natural history, prognosis, Brazil.

RESUMEN. La mielitis transversa aguda parcial se ha asociado tradicionalmente con la EM, mientras que la mielitis transversa completa se ha asociado con la NMO. Analizamos aquí la afectación de la médula espinal en sesenta pacientes con NMO recurrente de Río de Janeiro (Brasil). Como evento índice, la mielitis transversa aguda (ATM) fue completa en 38 casos y parcial en 22 casos. Un trastorno motor grave ocurrió en el 50% en el nadir, 11.6% a la recuperación y 42% durante la última evaluación. El tiempo medio entre el evento índice (ATM y neuritis óptica [ON]) fue de 17 meses. En 26 casos, el primer evento clínico fue la ATM caracterizada por paraplejía (15), tetraplejía (5) y hemiplejía (1) o disfunción sensitiva con un nivel torácico marcado (5); 12 pacientes desarrollaron una mielitis recurrente antes de la NO; la RM mostró lesiones largas de la médula espinal en el 87%; el LCR mostró pleocitosis leve o moderada en el 32,5%; elevación de las proteínas totales en el 35% y síntesis intratecal de IgG en el 37%. Conclusión: la mielitis transversa completa, tanto como parcial, pueden tener lugar en la NMO recurrente.

Palabras clave: neuromielitis óptica (NMO), mielitis transversa, historia natural, pronóstico, Brasil.

Relapsing neuromyelitis optica (RNMO) is part of a heterogenous spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system¹. This syndrome has been clearly defined over recent years and is characterized clinically by simultaneous or successive attacks of acute transverse myelitis (ATM) and optic neuritis (ON). Remission is variable, and additional acute attacks occur, almost all of which are restricted to the spinal cord and optic nerve. RNMO has a relapsing remitting course similar to that of multiple sclerosis (MS), but clinical, laboratory and imaging characteristics are generally able to distinguish between the two conditions^{2,3}. In a broad sense ATM in patients with RNMO is related to severe spinal cord damage and bilateral motor and sensitive dysfunction⁴⁻⁷.

According to the *Transverse Myelitis Consortium Working Group*⁸, idiopathic ATM provokes sensory, motor or autonomic dysfunction attributable to

an inflammatory, focal spinal cord disease detectable in cerebral spinal fluid (CSF) or by magnetic resonance imaging (MRI). Bilateral signs and a clearly defined upper sensory level are the clinical data required for diagnosis, and progression from onset to nadir is generally between 4 hours and 21 days.

ATM is a common initial presentation of NMO^{2,4-7}. One or more attacks of ATM with spinal-cord MRI showing contiguous T2-weighted signal abnormality extending over three or more vertebral segments (LETM) and normal brain MRI is indicative of a high risk for NMO³. In contrast MS patients with transverse myelitis at onset rarely has spinal cord lesions extend over more than two vertebral segments⁹⁻¹⁰.

Some limitations of the 2002 criteria for the diagnosis of ATM have been pointed out^{11,12}. Taking into consideration patients with asymmetric motor or sensitive dysfunction and those with no evidence of

Table 1 Demographic features and general characteristics of NMOR patients according ethnicity

| Features | Total | White | Afro Brazilians | p Value* |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----------|
| n | 60 | 25 | 35 | |
| Sex (F:M) | (54:6) | (23:2) | (31:4) | 0,67 |
| Year of onset median (min-max) | 1994.5 (1967-2004) | 1994 (1978-2003) | 1996 (1967-2004) | 0,35 |
| Age at onset (median; min-max) | 30 (10-67) | 30 (10-55) | 30 (14-67) | 0,66 |
| Antecedent event. co-morbidity (n) | | | | |
| Viral illness / immunization | 4 (6.7) | 1 (4.0) | 3 (8.6) | 0,44 |
| Autoimmune disease | 13 (21.7) | 3 (12.0) | 10 (28.6) | 0,12 |
| First event (n; %) | | | | |
| Myelitis | 26 (43.33) | 7 (28) | 19 (54.28) | 0,049† |
| Myelitis + Optic neuritis | 2 (3.33) | 2 (8) | 0 | |
| Optic Neuritis | 32 (53.33) | 16 (64) | 16 (57.14%) | |
| Total | 60 | 25 | 35 | |
| Time to conversion (n; %) | 17 (0.03-240) | 34 (0.03-168) | 9 (0.16-240) | 0,177 |
| New events after conversion | | | | |
| Myelitis | 223 (58.7) | 95 (57.0) | 129 (60.6) | 0,12 |
| Myelitis + Optic neuritis | 118 (31.0) | 48 (28.1) | 68 (31.9) | |
| Optic neuritis | 39 (10.3) | 23 (14.9) | 16 (7.5) | |
| Total | 380 | 166 | 213 | |
| Death (n) | 14 | 2 | 12 | 0,02† |

*Chi-square tests were used for statistical analysis except for year and age at onset (ANOVA), and immunization (two-tailed Fisher's exact test). †p Value given is for the entire distribution of index events in each group (exact chi-square test for pooled data).

acute inflammation at CSF or spinal cord MR an alternative set of criteria was proposed differentiating acute complete (ACTM) from partial transverse myelitis (APT^M)¹³. APT^M has traditionally been linked to MS¹³ while ACTM was associated with NMO^{2,3}.

This study analyzes the spectrum and natural history of spinal cord impairment in a series of patients with RNMO in Rio de Janeiro (Brazil); most of them were of African descent. Full details of the study protocol have been published in a previous study that analyzed the clinical course of the optic neuritis in this group of patients¹⁴.

Materials and Methods

A retrospective study was conducted at the *Hospital da Lagoa*, Rio de Janeiro, Brazil in order to identify all cases of NMO followed up between 1985 and 2004 were identified. Clinical data and complementary examination results (MRI of the brain and spinal cord and CSF analysis) were extract for the medical records in order to apply the 1999 Mayo Clinic diagnostic criteria for NMO, which require the presence of three absolute criteria (optic neuro-

itis, ATM and no evidence of clinical disease outside of the optic nerve and spinal cord) and 1 major supportive laboratorial criterion (normal brain MRI at onset, extensive vertebral MRI lesion, CSF with < 50 cels.mm³ at acute phase) or 2 minor supportive clinical criteria (bilateral visual deficit, severe motor dysfunction, severe visual dysfunction at least at one eye). The analysis of cerebrospinal fluid (CSF), also included investigation for infectious diseases with specific antibodies for viruses (HIV, cytomegalovirus, herpes simplex and HTLV-I), IgG index in blood and CSF, and oligoclonal IgG band. The brain scan at the onset of the illness was analyzed according to the Paty I-II criteria and classified as suggestive of MS or not. Spinal cord (SC) lesions were classified in small or large [Longitudinally Extensive Transverse Myelitis (LETM)], according to their extent (over three or more vertebral segments). Patients with moderate or severe symmetrical weakness and autonomic dysfunction associated with symmetric sensory loss were classified as having ACTM, while those with mild sensorial or motor dysfunction attributable to spinal cord disease, or clearly asymmetric dysfunction, even severe, were

| Case | Gender Ethnia | Number of the Index Event | Clinical description | First spinal cord MRI lesion | CSF OCB |
|------|------------------|------------------------------|---|---------------------------------|------------|
| 1 | W/W | 1 | Hypoesthesia at four limbs, Lhermitte sign | No lesion | Yes |
| 2 | M/W | 1 | Anesthesia in perineum and constipation | No lesion | Yes |
| 3 | W/W | 1 | Hypoesthesia at lower limbs, perineum, T10 level | One small | Yes |
| 4 | W/Afro | 1 | Paresthesia at right thorax | No lesion | No |
| 5 | M/Afro | 1 | Dorsalgia hypoesthesia at lower limbs, proprioceptive ataxia | Large | Yes |
| 6 | W/W | 1 | Hypoesthesia at four limbs with T2 level | Normal | Yes |
| 7 | W/W | 1 | Hypoesthesia at lower limbs, T 10 level | Normal | Yes |
| 8 | W/W | 2 | Hypoesthesia at left side, mild weakness at right lower limb | Large | No |
| 9 | W/W | 2 | Hypoesthesia at four limbs, proprioceptive ataxia | Large | Yes |
| 10 | W/W | 2 | Hypoesthesia at left low limb | Large | No |
| 11 | M/W | 2 | Hypoesthesia at four limbs | ND | No |
| 12 | W/Afro | 2 | Paresthesia at right thorax | No lesion | No |
| 13 | W/Afro | 2 | Hypoesthesia at four limbs, proprioceptive deficit at hands | Large | No |
| 14 | M/Afro | 2 | Hypoesthesia and weakness at right upper limb | Large | Yes |
| 15 | W/Afro | 2 | Hypoesthesia at lower limbs, T10 level | Large | Yes |
| 16 | W/W | 2 | Hypoesthesia at four limbs, T4 level | Multiple small | No |
| 17 | W/Afro | 3 | Hypoesthesia at lower limbs T4 level | Large | ND |
| 18 | W/Afro | 3 | Hypoesthesia at four limbs, T2 level | Large | No |
| 19 | W/W | 3 | Hypoesthesia and weakness at right upper and lower limbs and constipation | Large | No |
| 20 | W/W | 4 | Hypoesthesia at four limbs, T2 level | Large | No |
| 21 | W/W | 4 | Paresthesia, hypoesthesia at upper and lower limbs with T4 level | Large | No |
| 22 | W/Afro | 5 | Hemi hypoesthesia | Normal | Yes |

Gender: W: woman, M: man. Ethnia: AB: African Brazilian, WB: White Brazilian.

classified as having APTM. FS/EDSS¹⁶ was used to analyze disability.

The statistical significance of the differences observed between the dichotomous variables was analyzed using Pearson's or Fisher's chi-square tests, as appropriate, whereas differences between continuous variables were analyzed using the Mann Whitney Wilcoxon test. P-values < 0.05 were considered to be statistically significant. We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of patient data were followed during the course of this research.

Results

The charts of 60 NMO patients with a recurrent and restricted disease affecting the spinal cord and the optic nerve were analyzed. Demographic and clinical data are summarized in Table I. The majority of

patients were female (90%) and African Brazilians (58.3%). ATM was the most common clinical presentation of RNMO and constituted the most frequent event in both ethnic groups during the chronic phase of the disease.

ATM as index event

The spinal cord index event was clinically classified as ACTM in 38 patients, most of whom were female (95.2%) and Afro Brazilians (66.7%) or APTM, that was identified in 22 patients, the majority of whom were female (81.8%) and white (63.6%). APTM was mainly characterized by Lhermitte's sign, paresthesia of the limbs with a clearly defined upper sensory level or thoracic pain associated with mild (50%) or moderate (50%) sensory loss. All patients had completely recovered within a mean time of 1 month, most spontaneously. Clinical, MRI and CSF findings of these patients are presented at Table II.

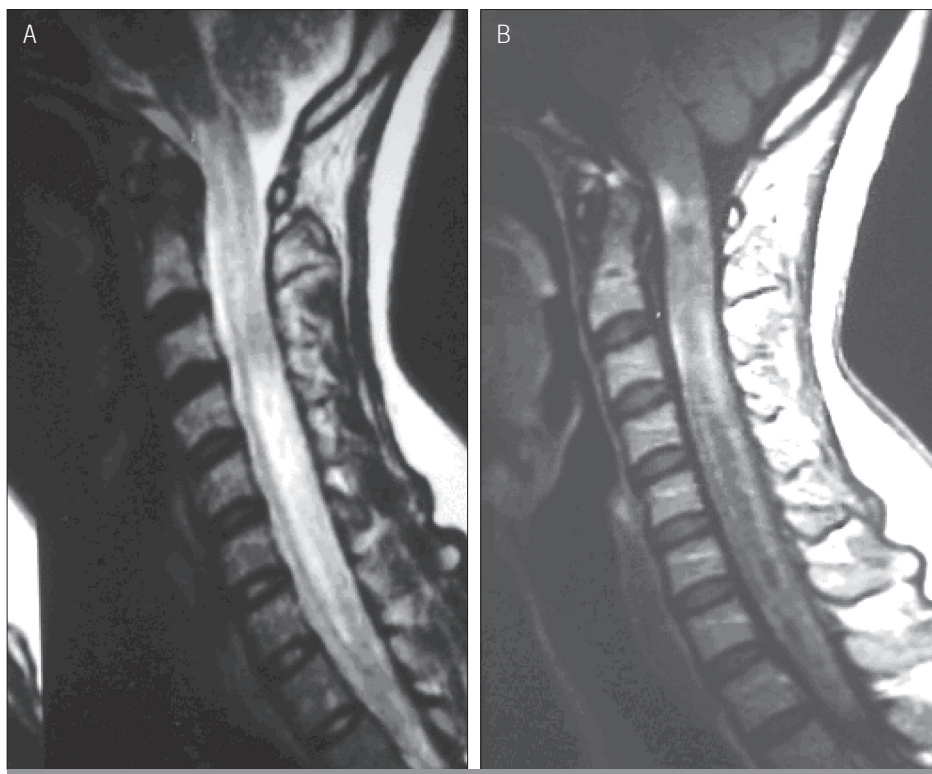


Figure 1 A longitudinally extensive cervical vertebral MRI lesion documented during an acute partial transverse myelitis (APTM) in a white Brazilian woman. A: LETM in T2 with edema. B: LETM with contrast enhancement.

Figure 1 illustrates a large cervical vertebral MRI lesion in a white patient with APTM (case 9).

Last medical assessment

At last follow-up, severe weakness (Medical Research Council [MRC] grade 2 or less) was found in 26/60 (42.3%) of the patients. The remaining patients had mild (18.3%) or moderate (1.6%) weakness and 36.6% had normal motor function. The majority of the patients with motor dysfunction also had some sensory or autonomic dysfunction; however, in 20% of cases severe hypoesthesia in the lower limbs or severe sphincter dysfunction requiring catheterization was present.

CSF and MRI findings

The CSF tests showed mild pleocytosis (5 to 20 cells/mm³) in 32.5%, elevation of total protein in 35% and IgG intrathecal synthesis in 37%. Only 5/29 (17.2%) tests held at acute phase presented more than 50 cells/mm³. All patients had normal brain MRI normal or not suggestive of MS. Most of the patients (87%) had longitudinally extensive spinal cord MRI lesion extending over three vertebral segments (LETM). Other abnormalities were multiple small lesions in 4 patients (7.4%) and one small lesion in 1 patient (1.8%). The SC scan was normal in 2 patients (3.7%) after intravenous methylprednisolone treatment.

Discussion

Idiopathic myelitis in ACTM and APTM and suggested that the outcome and immunopathogenesis of the two different forms of the disease are different. A complete and severe acute myelitis is considered the characteristic feature of NMO^{4,7} and acute partial transverse myelopathy has been linked to MS, especially when associated with inflammatory brain MRI lesions suggestive of this disease¹³. In the present study all of the patients who presented partial myelitis during the SC index had normal brain MRI at onset or not suggestive of MS, going on to suffer further relapses characterized by complete or partial myelitis. At last follow-up, the majority had mild motor dysfunction and was able to walk unaided in contrast with patients with ACTM that developed severe motor dysfunction. A longitudinally extensive spinal cord lesion at acute phase may be helpful in making a differential diagnosis between RNMO and MS^{2,3}. In the present study only 12% of the patients were found to have small spinal cord lesions on MRI.

Conclusion

Complete and partial transverse myelitis could occur in recurrent NMO.

REFERENCES

- 1.- Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38.
- 2.- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-1114.
- 3.- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis Optica. *Neurology* 2006; 66: 485-489.
- 4.- O'Riordan JI, Gallagher HI, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387.
- 5.- Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, De Almeida AM, Oliveira S, Basilio de Oliveira CA, et al. Optic Neuromyelitis Syndrome In Brazilian Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 429-435.
- 6.- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli EE, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004; 251: 47-52.
- 7.- De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier f, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002; 197: 57-61.
- 8.- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499-505.
- 9.- Thielen KR, Miller GM. Multiple sclerosis of the spinal cord: magnetic resonance appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 434-438.
- 10.- Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 2632-2637.
- 11.- Pittock SJ, Lucchinetti CF. Inflammatory transverse myelitis: evolving concepts. *Current opinion in neurology* 2006; 19: 362-368.
- 12.- Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2005; 11: 373-377.
- 13.- Scott TF. Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 371-376.
- 14.- Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LC. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:12-16.

Papel de las infecciones en la esclerosis múltiple

ANA MARÍA FERNÁNDEZ, VICTORIA FERNÁNDEZ, MIGUEL GUERRERO, ÓSCAR FERNÁNDEZ

Servicio de Neurología.

Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Málaga.

RESUMEN. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que se manifiesta en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que, por azar, incidiría un factor ambiental desconocido, probablemente de carácter infeccioso, que pondría en marcha una respuesta inmunitaria anormal, dando lugar a una enfermedad autoinmune. Los agentes infecciosos han sido implicados en la aparición de células T autorreactivas contra antígenos de la mielina mediante diferentes mecanismos. Han sido implicados bacterias como *Chlamydomphila pneumoniae* y muchos virus: virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, virus herpes humano 6 (VHH-6), virus Epstein-Barr (VEB). Recientemente, la asociación con VEB es la más estudiada. La frecuencia de la EM parece estar aumentando, lo que puede explicarse mejor por el efecto de un factor ambiental, quizás infeccioso. Analizamos algunos de los agentes infecciosos que han sido asociados con la enfermedad y la hipótesis higiénica, que es una de las posibles explicaciones de los cambios de incidencia descritos en las últimas décadas.

Palabras clave: *microbios, inmunidad, esclerosis múltiple, Chlamydomphila pneumoniae, VHH-6, VEB.*

ABSTRACT. Multiple sclerosis (MS) is a disease that appears in genetically predisposed persons who, by chance, are also affected by some unknown environmental factor, probably infectious, that sets in motion an abnormal immune response leading to an autoimmune disease. Infectious agents are involved in the appearance of autoreactive T cells against myelin via various mechanisms. Numerous microorganisms have been suggested, including bacteria like *Chlamydomphila pneumoniae* and many viruses, e.g., canine distemper virus, measles, varicella zoster, human herpes virus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV). The association with EBV is the best studied over recent years. The frequency of MS seems to be increasing, which is better explained by the effect of some environmental factor. We analyze some of the infectious agents that have been associated with the disease and discuss the hygiene hypothesis, which is one of the possible explanations for the changes in incidence reported over recent decades.

Key words: *microbes, immunity, multiple sclerosis, Chlamydomphila pneumoniae, HHV-6, EBV.*

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), cuya patogenia parece estar definida por un mecanismo autoinmune; afecta principalmente a mujeres entre los 20 y 40 años, sobre todo en países con clima frío o templado. Las manifestaciones clínicas son muy diversas y variables, lo que se correlaciona con la multiplicidad de las lesiones y su distribución anatómica en el cerebro, nervio óptico, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal¹.

La Epidemiología ha demostrado que existe asociación con antecedentes escandinavos, una concordancia más alta entre gemelos monozigotos que entre dizigotos y un aumento de la recurrencia entre hermanos. La enfermedad no es más frecuente de lo esperado en adoptados, al igual que ocurre con los cónyuges de los sujetos afectados. Por el contrario, ciertos grupos étnicos presentan menos prevalencia de la enfermedad. Todo esto habla a favor de la hipótesis genética^{2,3}.

Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular de la EM en el mundo⁴. Se han descrito focos y epidemias, indicando algún factor ambiental particular. Los estudios en emigrantes han mostrado que la susceptibilidad a

la EM puede modificarse por la migración en edades críticas, en particular en torno a la pubertad. La susceptibilidad de los emigrantes difiere de la de sus progenitores⁵⁻⁷. Todo esto apoya la existencia de una causa ambiental de la enfermedad.

Ambas hipótesis, genética y ambiental, no se excluyen mutuamente, sino que probablemente se complementan.

□ Inmunidad en esclerosis múltiple

Podemos entender la EM como una enfermedad multifactorial, donde participan tres factores fundamentales: la genética, el ambiente y la respuesta inmune alterada.

En 1986, McDonald (Figura 1) define las cuatro evidencias principales de la existencia de una respuesta inmune anormal en la EM: elevación de anticuerpos frente a varios virus en líquido cefalorraquídeo (LCR), inmunoglobulinas elevadas en LCR, presencia de células inmunocompetentes en las placas y un número de células T colaboradoras y supresoras en sangre periférica que varía según la actividad de la enfermedad⁸.

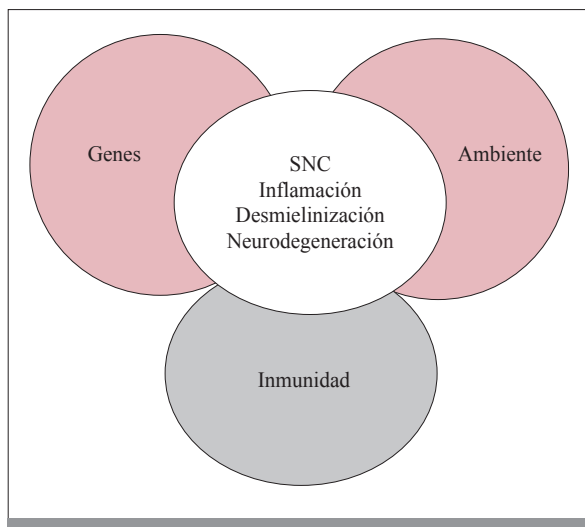


Figura 1 Patogenia de la esclerosis múltiple.

Actualmente, el origen de la EM se explica por una reacción de autoinmunidad contra la mielina, que incluye mecanismos de inmunidad celular y humoral^{1,9}.

La reacción inmune celular está mediada por linfocitos T. Las células T CD4+ activadas y portadoras de receptores específicos cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) y reaccionan con la mielina o los oligodendrocitos. Las citoquinas liberadas activan a los macrófagos, que expresarán moléculas MHC de tipo II para presentar antígenos de mielina a otros linfocitos T (proteína básica de la mielina y glicoproteína mielínica oligodendrocítica), además de eliminar los productos de desintegración de la mielina.

La inmunidad humoral está mediada por linfocitos B activados que secretan anticuerpos específicos contra la mielina.

Los agentes infecciosos han sido implicados en la aparición de esas células T autorreactivas contra antígenos de la mielina mediante diferentes mecanismos: mimetismo molecular, o bien, actuando como superantígenos⁹.

De una u otra forma, una vez reactivadas, estas células T autorreactivas pasan la BHE y son expuestas a su autoantígeno por células presentadoras de antígeno, al que reconocen e inician una reacción inflamatoria mediada por células Th-1. Inicialmente, las células T reconocen un epítipo de un antígeno, pero con el tiempo reconocerán, además, otros epítipos del mismo antígeno e incluso otros antígenos, fenómeno conocido como “amplificación epitópica”¹⁰⁻¹².

□ Agentes infecciosos

Saber si los factores ambientales son desencadenantes de la enfermedad o si están involucrados en su

progreso es de vital importancia por las implicaciones terapéuticas¹³. En el primer caso, prevenir la exposición debería reducir el riesgo de desarrollar EM; en el segundo, identificar los factores proporcionaría un blanco terapéutico potencial para tratar la EM que ya esté presente¹⁴. Debemos ser cautos y tener en cuenta que encontrar cierta asociación estadística entre un determinado factor y la enfermedad no quiere decir que se pruebe su participación en la etiología y la patogenia.

La frecuencia de EM parece estar aumentando en algunas regiones del mundo, lo que podría explicarse mejor por el efecto de un factor ambiental¹⁵. Los infiltrados inflamatorios presentes en las placas presentan características compatibles con una infección activa¹⁶; además, se ha establecido una relación causal entre algunas enfermedades neurológicas crónicas e infecciones virales persistentes, como son la panencefalitis subaguda esclerosante (relacionada con el sarampión) y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (relacionada con el virus JC)^{17, 18}. Parece razonable considerar la infección como ese posible factor etiológico de naturaleza ambiental. Con frecuencia aparecen artículos que implican a algún agente transmisible específico, siendo la asociación con VEB la más estudiada recientemente.

Pierre Marie, discípulo y sucesor de Charcot, fue el primero en considerar la asociación entre enfermedades infecciosas agudas (fiebre tifoidea, neumonía, etc.) y el comienzo de la EM⁸.

A principios del siglo XX, Kuhn y Steiner describieron la presencia de una espiroqueta (*Spirocheta myelophthora*) en muestras de pacientes con EM, afirmando haber reproducido la enfermedad experimentalmente¹⁹. La controversia se mantuvo hasta la revisión de Lumsden, quien concluyó que se trataba de un contaminante²⁰. En 1987, Gay y Dick retomaron la idea de la presencia de una espiroqueta, proponiendo *Treponema denticola*, pero sin repercusión científica⁸.

Paralelamente, Chevassut y Purves-Steward (1930) anunciaron el cultivo de *Spherula insulares* (de naturaleza viral) a partir del LCR de más del 90% de sus pacientes, presumiendo también de haber desarrollado una vacuna que producía mejoría clínica^{21, 22}. Ante el escepticismo generalizado, Carmichael rebatió el estudio de manera contundente²³. Otra hipótesis fugaz y no confirmada fue lanzada por Le Gac (1960), señalando a una *Rickettsia* como organismo responsable de la EM²⁴.

A partir de los años 60, se empieza a pensar seriamente en una etiología viral.

Tradicionalmente, los microbiólogos han empleado los postulados de Koch para establecer si un determinado microorganismo causa una enfermedad

específica, pero éstos no son completamente aplicables a las infecciones virales, por lo que los investigadores actuales han adoptado los criterios de Hill para explicar la causalidad de las enfermedades infecciosas^{25, 26}.

Los datos de una causa viral son indirectos, pues no se ha logrado aislar de forma reproducible ningún virus ni partícula viral en tejidos de enfermos de EM, ni se ha podido transmitir la enfermedad a animales de experimentación usando patógenos definidos¹⁶. Así, la investigación se basa en datos epidemiológicos de estudios de casos y controles y en datos serológicos⁹. Los virus que se han relacionado con la etiología de la EM son numerosos, cada uno con un grado distinto de evidencia en la que apoyarse.

La evaluación del riesgo patogénico de la vacuna del virus de la hepatitis B (VHB) ha presentado resultados controvertidos desde su inicio^{27, 28}. Los estudios recientes mantienen esa línea, vemos desde resultados negativos para todas las vacunas²⁹ hasta asociación contradictoria con la vacuna recombinante³⁰.

Muchos investigadores han intentado correlacionar la exposición a enfermedades víricas de la infancia con el desarrollo de EM, variando en la metodología y la elección de los controles³¹. En 1962, se observan niveles altos de anticuerpos frente a sarampión en pacientes con EM, pero esto no es constante³²; Murray³³ y Poskanzer³⁴ señalan que el sarampión acontece más tarde en el grupo de pacientes. Otros apuntan un aumento de anticuerpos en pacientes frente a otros virus, incluyendo influenza C, herpes simple, paromyxovirus, parainfluenza 3, parotiditis, varicela zóster, rubéola, VEB y adenovirus³⁵.

A partir de estos estudios, surge la idea de que el riesgo de desarrollar EM está aumentado en individuos susceptibles que presentan procesos exantemáticos o virales comunes a una edad tardía en la infancia¹³. Compston (1986) compara evidencias clínicas y de laboratorio de una exposición viral previa en pacientes con EM y neuritis óptica frente a controles seleccionados con HLA-DR2 (marcador de susceptibilidad genética de la EM); los pacientes presentan infecciones por sarampión, parotiditis y rubéola a una edad más tardía³⁶. Más adelante, veremos que este efecto es más marcado en la infección por VEB³⁷. Frente a todo esto, no faltan los estudios que confirman la ausencia de asociación directa entre las enfermedades virales típicas de la infancia y la EM³⁸.

La causa viral también parecía explicar un foco de casos aparecido en las Islas Faroe (1943 a 1960), apuntando a la exposición de animales domésticos y el virus del moquillo canino³⁹. Descrita en otros países como España⁴⁰, no se ha podido confirmar esta

asociación⁴¹. Poskanzer y su equipo se plantean que el posible virus causante de EM es común, no así la enfermedad, afirmando que la exposición a edad temprana es protectora, similar a lo que ocurre con el virus de la polio⁴².

En los 70, Carp apunta que los cultivos celulares se inhiben cuando se ven expuestos a tejidos cerebral y esplénico de pacientes con EM⁸ y describe el agente de Carp, neutralizable con suero del paciente. Nunca se pudieron confirmar estas observaciones.

Otros agentes relacionados alguna vez con EM son: rabia, herpes simple, agente del scrapie, parainfluenza 1, citomegalovirus, coronavirus⁴³, e incluso *Borrelia burgdorferi*⁴.

Desde finales de los 80 se ha estudiado la posible participación de los retrovirus humanos, mediante hallazgos anecdóticos de material genómico en tejido del SNC⁴⁵, estudios serológicos y algunos aislamientos virales en cultivos celulares⁴⁶. Se han identificado diversas partículas retrovirales (HTLV-1, HERV-W, RGH/HERV-H), destacando el retrovirus asociado con la esclerosis múltiple (MSRV)^{47, 48}, relacionado con una hipótesis de reacción en cadena, donde la expresión retroviral tendría un papel de coactivador o de producción de moléculas patogénicas⁴⁹.

Los agentes infecciosos que más interés están atrayendo en los últimos años son tres: la bacteria *Clamydophila pneumoniae*, el virus del herpes humano tipo 6 y, sobre todo, el virus de Epstein-Barr.

Clamydophila pneumoniae

Clamydophila pneumoniae se aísla por primera vez en un paciente con EM en 1999, detectándose más adelante en el LCR de un elevado porcentaje de pacientes y hallándose su material genético en la mayoría, junto a un exceso de anticuerpos anti-chlamydia⁵⁰. Incluso se ha confirmado síntesis intratecal de anticuerpos anti-*C. pneumoniae*, pero las bandas oligoclonales no reaccionan con antígenos de la bacteria ni se detecta mediante biología molecular⁵¹. Por otro lado, se han correlacionado picos serológicos de *C. pneumoniae* con un riesgo aumentado de brotes de la enfermedad⁵² y se ha detectado ADN específico en LCR de individuos con EM recurrente-remitente⁵³. Estos resultados no han sido confirmados por otros investigadores, por lo que deben ser considerados con precaución⁵⁴⁻⁵⁷.

Virus del Herpes Humano tipo 6

Entre las características inespecíficas que apoyan al Virus del Herpes Humano tipo 6 (VHH-6) como factor ambiental, incluimos: exposición en la niñez (roseola infantil), neurotropismo, capacidad de reactivación y diversidad de células que puede infectar. Tras las aproximaciones serológicas⁵⁸, se usaron téc-

nicas inmunohistoquímicas para identificar células infectadas en muestras de tejido cerebral y linfoides de pacientes con EM, especialmente con desmielinización aguda⁵⁹. En un cribaje virológico para detectar VHH-6, se correlacionaron la presencia de secuencias genómicas y transcripción viral de ARMm en células mononucleares periféricas, viremia y anticuerpos séricos con datos clínicos, radiológicos e inmunológicos de EM; afirmándose que la reactivación vírica ocurre en periodos de actividad de la enfermedad⁶⁰. Actualmente, los resultados son contradictorios; unos estudios describen infección en etapas tempranas⁶¹, mientras que otros no encuentran diferencias entre casos y controles, o entre placas y regiones cerebrales libres de ellas^{57, 62}.

Virus de Epstein-Barr

El Virus de Epstein-Barr (VEB), contemplado como posible factor causal de la EM desde los años 80⁶³, es el agente infeccioso que más apoyo ha recibido recientemente⁶⁴⁻⁶⁶. Ampliamente distribuido en la población, causa infecciones latentes con exacerbaciones (mononucleosis infecciosa) y muestra actividad inmunomoduladora. Partiendo de estudios previos, se constata que la asociación entre infección en la infancia tardía y EM es muy marcada³⁷.

Según un metaanálisis reciente, haber padecido mononucleosis aumenta el riesgo relativo de desarrollar EM⁶⁷; además, el linfoma de Hodgkin, etiológicamente asociado al VEB, aparece con mayor frecuencia en familias y pacientes con EM⁶⁸. Los individuos con EM presentan una respuesta inmune aumentada frente a VEB, pudiendo existir un control defectuoso del estado de portador latente y reactivaciones⁶⁹ (Figura 2).

La implicación del VEB gana credibilidad tras estudios inmunológicos que muestran mimetismo molecular entre estructuras virales y epítomos de la proteína básica de la mielina⁷⁰. Otras hipótesis tienen en cuenta su capacidad de inmortalizar células B (presentando autoantígenos a las células T autorreactivas de manera constante)⁷¹ o la posible activación indirecta de la expresión patogénica de retrovirus endógenos (como HERV-W)⁷². Ciertas evidencias indican que las células B infectadas pueden agregarse y formar folículos linfoides en la pia madre, siendo la diana de una respuesta inmune citotóxica, lo que explicaría la activación continua de células B y T observable en la EM y la posible patogénicidad de los autoanticuerpos⁷³.

□ Hipótesis de la higiene

Cada vez parece más probada la existencia de un factor genético de susceptibilidad, pero, por otra parte,

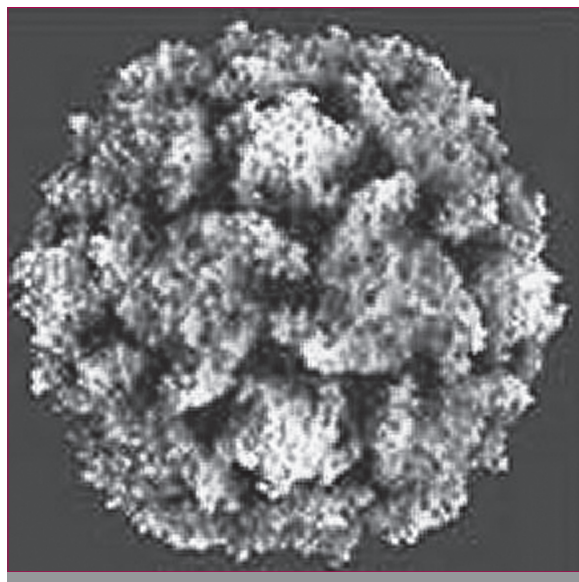


Figura 2 Virus de Epstein-Barr. Tomada de: <http://www.gefor.4t.com/virus/epsteinbarr.html> 2010

factores ambientales desconocidos explicarían mejor los cambios en la frecuencia de la enfermedad descritos en varios países, entre ellos el nuestro. La prevalencia va aumentando por la existencia de un alto grado de sospecha de la enfermedad, mejores métodos diagnósticos y mayor supervivencia de los pacientes; parece existir, asimismo, un aumento de la frecuencia medida como incidencia, en España y en países del sur de Europa^{9, 15}.

La explicación de este aumento de incidencia de la EM podría estar relacionada con la Hipótesis de la Higiene formulada por Fleming⁷⁴ a partir de las observaciones de Leibowitz⁷⁵. Según ella, las enfermedades autoinmunes están aumentando en los países desarrollados, en sentido inverso al descenso de las infecciones. En las tres últimas décadas, gracias a los antibióticos, vacunas, y a la mejora de la higiene y de las condiciones socioeconómicas, se ha experimentado un descenso de las infecciones infantiles. En la infancia temprana, el sistema inmune es inmaduro y desarrolla tolerancia frente a determinados antígenos de agentes infecciosos; si las infecciones se padecen a edades más avanzadas, con un sistema inmune maduro, no se crearía esa tolerancia, favoreciéndose las condiciones patogénicas necesarias para el desarrollo de enfermedades autoinmunes y alérgicas^{14, 76, 77}.

Se ha realizado una demostración de la hipótesis en la aparición de la EM mediante estudios en pacientes de EM con parásitos intestinales (presencia en heces de *Trichuris trichiura*); parece haber asociación entre poseer los parásitos (indicador de bajo nivel de higiene) y una situación inmunológica relacionada

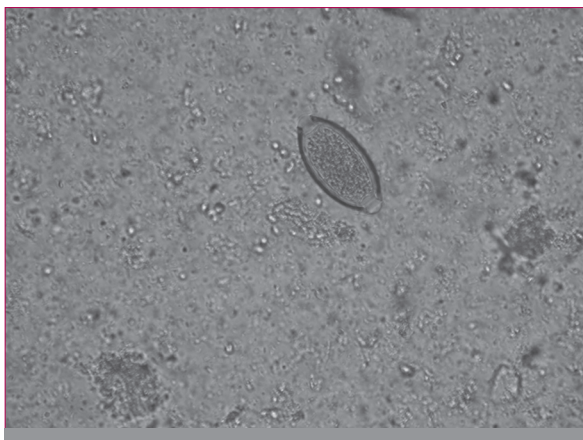


Figura 3 Huevo de *Trichuris trichiura* en examen de heces.

con la disminución en la actividad de la enfermedad⁷⁸ (Figura 3).

Aplicando la hipótesis al VEB, observamos que parece haber una contradicción⁷⁹. La infección supondría una protección frente al desarrollo de la EM,

pero esto no ocurre, ya que los individuos con altos títulos de anticuerpos anti-VEB presentan mayor riesgo de desarrollar EM⁸⁰. Esto se aclara si tenemos en cuenta la edad de infección; lo que determina el riesgo alto de EM en un entorno higiénico es el infectarse con el virus en una etapa tardía, de adolescencia avanzada.

Conclusión

La etiología de la EM permanece desconocida, aunque las hipótesis genética y ambiental, complementarias entre sí, parecen ofrecer una explicación razonable para el aparente incremento de la frecuencia de la enfermedad. Harán falta más estudios epidemiológicos para encontrar una mejor correlación entre todos los factores implicados. A lo largo de la historia, diversos agentes infecciosos se han ido asociando a la etiología de la EM, pero ninguno de ellos se ha podido aislar directamente. Su participación debe seguir siendo investigada, requiriéndose una metodología cada vez más específica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fernández O, Saiz A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. In: Farreras P, Rozman C, editors. Medicina Interna. 15ª ed, Madrid, Elsevier 2004; 1456-1465.
- 2.- Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 11-22.
- 3.- Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 927-931.
- 4.- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001 Apr; 22 (2): 117-139.
- 5.- Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 Mar; 50 (3): 327-732.
- 6.- Alter M, Kahana E, Loewenson R, Polman CH. Migration and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 1978 Nov; 28 (11):1089-1093.
- 7.- Kahana E, Zilber N, Abramson JH, Biton V, Leibowitz Y, Abramsky O. Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *J Neurol* 1994 Mar; 241 (5): 341-346.
- 8.- Murray TJ. Multiple Sclerosis: the history of a disease. New York: Demos; 2005.
- 9.- Fernández O. Epidemiología. In: Fernández O, Fernández VE, Guerrero M, editors. Esclerosis Múltiple. 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana 2005; 9-21.
- 10.- Goebels N, Hofstetter H, Schmidt S, Brunner C, Wekerle H, Hohlfeld R. Repertoire dynamics of autoreactive T cells in multiple sclerosis patients and healthy subjects: epitope spreading versus clonal persistence. *Brain* 2000 Mar; 123 Pt 3: 508-518.
- 11.- Tuohy VK, Yu M, Yin L, et al. The epitope spreading cascade during progression of experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunol Rev* 1998 Aug; 164: 93-100.
- 12.- Voskuhl RR. Myelin protein expression in lymphoid tissues: implications for peripheral tolerance. *Immunol Rev* 1998 Aug; 164: 81-92.
- 13.- Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A editor. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 71-111.
- 14.- Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 261-268.
- 15.- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-135.
- 16.- Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 98: 195-202.

- 17.- Payne FE, Baublis JV, Itabashi HH. Isolation of measles virus from cell cultures of brain from patient with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1969; 281: 585-616.
- 18.- Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, *et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-1260.
- 19.- Kuhn P, Steiner G. Über die Ursache der multiplen Sklerose. *Med Klin* 1917; 13: 1007.
- 20.- McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*, 2nd ed. Edinburgh: E & S Livingston; 1972.
- 21.- Chevassut K. Aetiology of disseminated sclerosis. *Lancet* 1930; 1: 522-560.
- 22.- Purves-Stewart J. A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis. *Lancet* 1930; 1: 560-564.
- 23.- Carmichael EA. The aetiology of disseminate sclerosis: Some criticisms of recent work especially with regard to the "Spherula insularis". *Proc R Soc Med* 1931; 34: 591-599.
- 24.- Le Gac P. Nouvelles données sur la sclérose en plaques. *J Méd Bourdeaux* 1960; 137:346.
- 25.- Giovannoni G, Cutter GR, Luneman J, *et al.* Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 887-894.
- 26.- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
- 27.- Monteyne P, Andre FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000 Apr 3; 18 (19): 1994-2001.
- 28.- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, *et al.* and the Vaccines in Multiple Sclerosis Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 319-326.
- 29.- DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, *et al.* Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2005; 60: 504-509.
- 30.- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis a prospective study. *Neurology* 2005; 63: 838-842.
- 31.- Granieri E, Casetta I. Common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): S42-S54.
- 32.- Adams JM, Imagawa DT. Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111: 562-566.
- 33.- Murray TJ, Murray SJ. Characteristics of patients found not to have multiple sclerosis. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 336-337.
- 34.- Poskanzer DC, Schapiro K, Miller H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 1963; 2: 917-921.
- 35.- Lerner AJ. Aetiological role of viruses in multiple sclerosis: a review. *J Royal Soc Med* 1986; 79: 412-417.
- 36.- Compston DAS, Vakarelis BN Paul E, *et al.* Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain* 1986; 109: 325-344.
- 37.- Martyn CN, Cruddas M, Compston DAS. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 167-168.
- 38.- Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, *et al.* Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 2491-2497.
- 39.- Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faeroe Islands: 1. Clinical and Epidemiological features. *Ann Neurol* 1979; 5: 6-21.
- 40.- Frutos Alegria MT, Beltran-Blasco I, Molto-Jorda J, Diaz-Marin C, Matias-Guiu J. The epidemiology of multiples sclerosis in Alcoi. Analytical data. *Rev Neurol* 2002; 34: 813-816.
- 41.- Sylvester DL, Poser CM. Association of multiple sclerosis with domestic animals and household pets. *Ann Neurol* 1979; 5: 207-209.
- 42.- Poskanzer DC, Schapiro K, Miller H. Multiple sclerosis and poliomyelitis. *Lancet* 1963; 2: 917-921.
- 43.- Johnson RT. *Viral infections of the Nervous System*. New York, Raven Press, 1982.
- 44.- Chmielewska-Badora J, Cisak E, Dutkiewicz J. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann Agric Environ Med* 2000; 7: 141-143.
- 45.- Cosby SL, McQuaid S, Taylor MJ, *et al.* Examination of eight cases of multiple sclerosis and 56 neurological and non-neurological controls for genomic sequences of measles virus, canine distemper virus, simian virus 5 and rubella virus. *J Gen Virol* 1989; 70: 2027-2036.
- 46.- Bangham CRM, Nightingale S, Cruickchank JK, *et al.* PCR analysis from multiple sclerosis patients for the presence of HTLV-1. *Science* 1989; 246: 821.
- 47.- Perron H, Garson JA, Bedin F, *et al.* Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Jul 8; 94 (14): 7583-7588.
- 48.- Sotgiu S, Serra C, Mameli G, *et al.* Multiple sclerosis-associated retrovirus and MS prognosis: An observational study. *Neurology* 2002 Oct 8; 59 (7): 1071-1073.
- 49.- Perron H, Perin JP, Rieger F, Alliel PM. Particle-associated retroviral RNA and tandem RGH/HERV-W copies on human chromosome 7q: possible components of a 'chain-reaction' triggered by infectious agents in multiple sclerosis? *J Neurovirol* 2000 May; 6 Suppl 2: 67-75.
- 50.- Sriram S, Stratton CW, Yao S, *et al.* Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999 Jul; 46 (1): 6-14.
- 51.- Derfuss T, Gurkov R, Then Bergh F, *et al.* Intrathecal

- antibody production against Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain* 2001 Jul; 124 (Pt 7):1325-1335.
- 52.- Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, *et al.* Chlamydia pneumoniae and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2003; 54: 828-831.
 - 53.- Dong-Si T, Weber J, Liu JB, *et al.* Increased prevalence of the gene transcription by Chlamydia pneumoniae in cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 542-547.
 - 54.- Gutierrez J, García M, Fernández F, *et al.* A meta-analysis of human herpes virus 6 and Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis. In: Frank Columbus, editor. In: Focus on Multiple Sclerosis Research. New York: Nova Biomedical Books 2004. p. 165-197.
 - 55.- Saiz A, Marcos MA, Graus F, Vidal J, Jimenez de Anta MT. No evidence of CNS infection with Chlamydia pneumoniae in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2001 Jul; 248 (7): 617-618.
 - 56.- Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, *et al.* Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003 Mar; 14 (2): 141-147.
 - 57.- Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and multiple sclerosis: are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? *J Neuroimmunol* 2003; 136: 1-8.
 - 58.- Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, *et al.* Human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler* 1998; 4: 490-496.
 - 59.- Knox KK, Brewer JH, Henry JM, *et al.* Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: systemic active infections in patients with early disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 894-903.
 - 60.- Chapenko SD, Milers A, Nora Z, *et al.* Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J Med Virol* 2003; 69: 111-117.
 - 61.- Rotola A, Merlotti I, Caniatti L, *et al.* Human herpesvirus 6 infects the central nervous system of multiple sclerosis patients in the early stages of the disease. *Mult Scler* 2004; 10: 348-354.
 - 62.- Tuke PW, Hawke S, Griffiths PD, *et al.* Distribution and quantification of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis and control brains. *Mult Scler* 2004; 10: 355-357.
 - 63.- Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC, Bagley MH, Larsen PD. Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983; 37: 94-96.
 - 64.- Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, *et al.* Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001 Dec 26; 286 (24): 3083-3088.
 - 65.- Haahr S, Plesner AM, Vestergaard BF, Hollsberg P. A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 109: 270-275.
 - 66.- Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, *et al.* Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007 Jan; 64 (1): 72-75.
 - 67.- Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006 Mar; 59 (3): 499-503.
 - 68.- Hjalgrim H, Rasmussen S, Rostgaard K, *et al.* Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 780-784.
 - 69.- Wagner HJ, Henning H, Jabs WT, *et al.* Altered prevalence and reactivity of Epstein-Barr virus antibodies in patients with multiple sclerosis. *Viral Immunol* 2000; 13: 497-502.
 - 70.- Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, *et al.* A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nature Immunol* 2002; 3: 940-943.
 - 71.- Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003; 24: 584-588.
 - 72.- Munch M, Moller-Larsen A, Christensen T, *et al.* B-lymphoblastoid cell lines from multiple sclerosis patients and a healthy control producing a putative new human retrovirus and Epstein-Barr virus. *Mult Scler* 1995; 1: 78-81.
 - 73.- Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, *et al.* B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 852-858.
 - 74.- Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology* 2006; 67: 2085-2086.
 - 75.- Leibowitz U, Atonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 60-68.
 - 76.- Bach JF, Polman CH. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Eng J Med* 2002; 347: 911-920.
 - 77.- Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, *et al.* Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 463-469.
 - 78.- Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol* 2008 Aug; 64 (2): 187-199.
 - 79.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of Infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-299.
 - 80.- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, *et al.* Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titres and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 2496-2500.

Calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple

CRISTINA GUIJARRO-CASTRO¹, SARA MORENO-GARCÍA¹, FÉLIX BERMEJO-PAREJA^{1,2}, JULIÁN BENITO-LEÓN^{1,2}

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

RESUMEN. El término “calidad de vida” sugiere una connotación filosófica de bienestar y satisfacción en diversos aspectos relacionados con un juicio personal y unos estándares sociales. Por otro lado, el concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o “salud percibida” tiene un significado más específico, restringido a experiencias y expectativas relacionadas con el estado de salud y la asistencia socio-sanitaria. El interés por la CVRS de los pacientes con EM es reciente. De hecho, en los últimos años, se está produciendo un interés progresivo en la medición de los factores que determinan la CVRS de los pacientes con EM y de sus cuidadores. Esta revisión versará sobre la importancia de determinar la CVRS de los pacientes con EM y se revisarán los instrumentos más usados para su medición.

Palabras clave: calidad de vida relacionada con la salud, esclerosis múltiple, tratamiento.

ABSTRACT. The term “quality of life” suggests a philosophical connotation of well-being and satisfaction in various respects related with a personal criterium and social standards. On the other hand, the concept of health-related quality of life (HRQoL), or perceived health, has an specific meaning restricted to experience and expectations related with the health status and socio-health care. Interest for HRQoL in Multiple Sclerosis (MS) patients is recent. In fact, in the past years a progressive interest in the measurement of HRQoL of MS patients and caregivers has developed. This revision will refer to the importance of determining the HRQoL of MS patients, and review the most frequently used measurement instruments.

Key words: health-related quality of life, multiple sclerosis, treatment.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que se suele manifestar en la juventud. Las fases más tempranas de la enfermedad se caracterizan por recaídas y recuperaciones (fase remitente-recurrente). A medida que la enfermedad progresa, un 80% de los pacientes comienza a experimentar discapacidad progresiva (fase secundaria progresiva)¹. Sólo un 20% de los pacientes permanecerá estable o con mínima discapacidad a lo largo de la vida (formas benignas). Por otro lado, aquellos pacientes con formas clínicas aisladas o con pocos brotes ya presentan lesiones diseminadas en la resonancia magnética (RM), e incluso déficit neuropsicológicos^{2,3}. La EM es uno de los ejemplos más claros de enfermedad que afecta la autonomía personal, la independencia y la planificación vital a largo plazo⁴⁻⁸. Por otro lado, su presentación en brotes hace que los pacientes se enfrenten a un curso impredecible⁴⁻⁸. Asimismo, la progresión y la ausencia de un tratamiento curativo hacen que los pacientes y sus cuidadores estén continuamente adaptándose a los múltiples reveses de la enfermedad^{4,10}.

Todos estos trastornos derivados de la enfermedad impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. El término “calidad de vida” sugiere una connotación filosófica de bienestar y satisfacción en diversos aspectos relacionados con un juicio personal y unos estándares so-

ciales¹¹. Por otro lado, el concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o “salud percibida” tiene un significado más específico, restringido a experiencias y expectativas relacionadas con el estado de salud y la asistencia socio-sanitaria^{4,8}. Puede parecer *a priori* un término que se ha puesto de moda, sin relevancia en la práctica clínica diaria, pero el paciente tiene prioridades distintas de las nuestras a la hora de enfrentarse a la problemática de su enfermedad. Por ejemplo, contrariamente a lo que creíamos, que el principal problema de los pacientes con EM era la discapacidad física, su mayor preocupación recae en síntomas menos visibles, como son las alteraciones en la esfera sexual, los trastornos mentales (como la depresión) y la fatiga¹².

Mientras que casi todos los clínicos reconocen las ventajas del uso de conceptos como déficit (pérdida), discapacidad (función) y minusvalía (participación) para discernir el impacto de una enfermedad, algunos son escépticos sobre los beneficios de valorar la CVRS¹³. Tanto la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)¹⁴ como la Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)¹⁵ son realizadas por el médico y no consideran la percepción subjetiva del paciente. No obstante, ambas se correlacionan parcialmente con algunas dimensiones de la CVRS^{16,17}. Se sabe que la CVRS en la EM se correlaciona con

medidas de déficit y discapacidad como la Expanded Disability Status Scale (EDSS). Un beneficio importante de la valoración de la CVRS es alertar a los profesionales de la salud sobre las necesidades de los pacientes que están sufriendo la enfermedad. Por todo lo anterior, la evaluación de la CVRS empieza a ser habitual en el diseño de ensayos clínicos, la práctica clínica y la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias⁴⁻¹⁰.

Esta revisión versará sobre la importancia de determinar la CVRS de los pacientes con EM, y se revisarán los instrumentos más usados para su medición.

□ ¿Cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud?

Los instrumentos para medir la CVRS se clasifican en genéricos y específicos^{6-8, 18, 19}. Los genéricos se dividen, a su vez, en perfiles de salud y medidas de utilidad. Están indicados en programas sanitarios, encuestas de salud y comparación entre diversos grupos^{6-8, 18, 19}. Pueden ser usados en cualquier grupo de pacientes, así como en la población general. Asimismo, se pueden aplicar en una determinada enfermedad cuando no existen instrumentos específicos para ella. Sin embargo, tienen una limitación importante, ya que no estudian aspectos propios específicos de cada enfermedad^{6-8, 18, 19}.

Los perfiles de salud cubren aspectos físicos, mentales y sociales, aplicables a una amplia variedad de enfermedades. Algunos de los más utilizados son el Nottingham Health Profile²⁰, el SF-36²¹ y el Sickness Impact Profile²². Los resultados de los perfiles de salud se presentan normalmente en forma de puntuaciones por dimensión (perfil) o puntuación total^{6-8, 18, 19}. Las medidas de utilidad dan un número único (utilidad) que es el impacto sobre la cantidad y calidad de vida con referencia al estado de salud total (1,0) y muerte (0,0)^{6-8, 18, 19}. El quality of Well-Being Scale²³ y el Euro-QoL²⁴ son algunas de las medidas de utilidad más usadas, en especial este último.

Los instrumentos específicos se diseñan para grupos de pacientes con una enfermedad dada, como es la EM, o para determinados grupos de población (ancianos) o para determinados síntomas (dolor)^{6-8, 18, 19}. Presentan ventajas frente a los instrumentos genéricos, ya que se focalizan sobre aspectos específicos de la enfermedad que estudian, reducen el número de ítems y, con ellos, se detectan más los cambios propios de la enfermedad^{6-8, 18, 19}. Es una tarea costosa el desarrollo y la validación de un instrumento para medir la CVRS^{6-8, 18, 19}; no sólo hay que comprobar que es válido en el medio donde se aplicará, sino que debe reflejar las áreas de interés de los pacientes, la salud física y mental, que las

puntuaciones obtenidas sean susceptibles de análisis estadístico y que sea corto, rápido y sencillo^{6-8, 18, 19}.

□ Instrumentos específicos para medir la CVRS en la EM

En las últimas décadas se han desarrollado un buen número de escalas para medir la CVRS; a tal extremo se ha llegado que no existe unanimidad en cuál medida utilizar en una situación concreta. Vickrey *et al.*²⁵ compararon las propiedades de varias escalas de CVRS en la EM y concluyeron que ninguna de ellos fue claramente superior. Todo ello sugiere que las escalas deben ser escogidas con una idea específica en mente, tanto si se utilizan como cribado, investigación o monitorización de un cambio. No obstante, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento han sido llevados a cabo utilizando medidas genéricas⁶⁻⁸. Por otro lado, se han validado y desarrollado más de 20 escalas específicas para la medición de la CVRS en los pacientes con EM (Tabla I). A continuación describiremos brevemente algunas de estas escalas específicas.

MSQOL-54

El Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MS-QOL-54) se validó en 1995, siendo, por consiguiente, el primer instrumento específico validado para medir la CVRS en la EM²⁶. Consta de una medida genérica (RAND 36-Ítem Health 1.0)²⁷ y 19 ítems más específicos de EM: distrés en la salud (4 ítems), función sexual (4 ítems), satisfacción con la función sexual (1 ítem), calidad de vida global (2 ítems), función cognitiva (4 ítems), energía (1 ítem), dolor (1 ítem) y función social (1 ítem). Son 52 ítems distribuidos en 12 escalas y 2 ítems aislados. Se le discute su validez y sensibilidad al cambio²⁸, aunque tiene una buena validez de constructo y consistencia interna.

DIP

La Disability and Impact Profile (DIP) surgió en 1996 y consta de tres ítems sobre dolor, deformidades visibles y preocupaciones sobre el deterioro y 36 ítems divididos en 5 escalas: movilidad, autocuidado, comunicación, actividades sociales y estado psicológico. Cada ítem se puntúa en 2 partes: discapacidad e impacto^{29, 30}.

FAMS

El Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) fue validado en 1996 por Cella *et al.*³¹. Este instrumento está configurado por 44 preguntas divididas en seis subescalas: movilidad, síntomas, bienestar emocional (depresión), satisfacción gene-

Tabla I Selección de algunos de los instrumentos específicos más utilizados para medir la calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple

| Instrumento | Número de ítems | Dimensiones | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------------|-----------|------------|--------------|--------------|---------------|-----------|--------|------------------|---------------|----|
| | | Física | Movilidad | Esfínteres | Sensibilidad | Comunicación | Esfera sexual | Cognitivo | Fatiga | Esfera emocional | Esfera social | |
| Multiple Sclerosis Quality of Life-54 | 54 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Disability & Impact Profile | 39 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No | Sí | Sí |
| Functional Assessment of Multiple Sclerosis | 59 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis | 38 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Multiple Sclerosis Impact Scale-29 | 29 | Sí | Sí | Sí | No | No | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| RAYS | 50 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) | 31 | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

ral, pensamiento/fatiga y bienestar sociofamiliar. El grupo de enfermedades desmielinizantes de Madrid (GEDMA)³² observó que el FAMS aumentaba su consistencia interna si se añadían 8 de los ítems que fueron excluidos inicialmente por Cella *et al*.^{31,33}. Asimismo, el Grupo Español de Calidad de Vida en EM validó esta escala en 2002³⁴.

MSQLI

El Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) es un instrumento validado en 1999³⁵. Consta de una medida genérica, el SF-36²¹, suplementado por 9 ítems específicos de EM: fatiga, dolor, incontinencia vesical y fecal, estado emocional, función cognitiva percibida, función visual, satisfacción sexual y relaciones sociales.

RAYS

Esta escala, validada en el 2000, consta de 3 subescalas (física, psicológica y sociofamiliar) con 15 ítems cada una de ellas. Posee una gran capacidad discriminativa y consistencia interna³⁶.

MSIS-29

El Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), validado en 2001, consta de 29 ítems, de los cuales, 20 analizan el impacto físico; y 9, el psicológico³⁷.

HAQUAMS

El Hamburg Quality of Life Questionnaire in MULTiple Sclerosis (HAQUAMS), validado en 2001, distingue según el estadio de la enfermedad, el grado de deterioro cognitivo y la sintomatología afectiva³⁸.

MusiQoL

El Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) fue validado en 2008 y está disponible en 14 idiomas. Consta de 9 subescalas y presenta una buena validez de constructo, consistencia interna, reproducibilidad y fiabilidad bastante aceptables³⁹.

□ Relación entre variables clínicas y CVRS

Estadio de la enfermedad y medidas de CVRS

Aunque las puntuaciones elevadas en la escala EDSS se correlacionan con peores puntuaciones en diversas escalas de CVRS⁴⁰, también es posible observar que en estadios más precoces de la enfermedad (donde las puntuaciones de la EDSS son bajas), los pacientes expresan una peor CVRS^{41,42}. Esto es así porque el paciente, al comienzo de la enfermedad, está más afectado por los factores emocionales derivados del impacto producido por el diagnóstico⁴³. A medida que la enfermedad progresa, las áreas de interés de los pacientes se desplazan hacia la adaptación y la repercusión en su estado mental⁴⁴.

Duración y curso de la enfermedad

Es bien sabido que los pacientes con formas remitentes-recurrentes tiene una mejor CVRS que aquellos que sufren formas secundarias progresivas o, más aún, primarias progresivas. Y, a su vez, la EMPP tiene peor impacto que la EMSP⁴⁵.

Trastornos neuropsicológicos y medidas de CVRS

El deterioro cognitivo es muy prevalente en la enfermedad (más de un tercio de los pacientes), incluso en etapas iniciales de la enfermedad³. Este

Tabla II Intervenciones terapéuticas con interferones en la esclerosis múltiple en las que se ha aplicado una escala de calidad de vida relacionada con la salud

| Tipo de interferón | Tipo de esclerosis múltiple | Número de pacientes (seguimiento) | Instrumento | Resultados |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|---|
| Interferón β 1b 49 | Remitente-recurrente | 79 (12 meses) | Q-TWIST | Ningún efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud. |
| Interferón α 2-a 44 | Remitente-recurrente | 97 (12 meses) | SF-36 | Los efectos adversos afectaron la calidad de vida relacionada con la salud. |
| Interferón β 1b 50 | Remitente-recurrente | 117 (60 meses) | SF-36 | Las dimensiones física, social y de salud mejoraron, especialmente en aquellos con EDSS <3.0. |
| Interferón β 43 | Remitente-recurrente | 51 (6 meses) | SF-36 | La dimensión física mejoró. |
| Interferón β 1a intramuscular | Remitente-recurrente | 121 (12 meses) | SF-36 | Ningún efecto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud. |
| Interferón β 1b 51 | Secundaria progresiva | 718 (36 meses) | SIP | La dimensión física mejoró. |
| Interferón β 1a intramuscular 45 | Secundaria progresiva | 436 (24 meses) | MSQLI | Beneficio en 8 de las 11 subescalas del MSQLI. |
| Interferón β 1a intramuscular 1 | Remitente-recurrente | 27 (12 meses) | FAMS | Ningún efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud. |

FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SIP: Sickness Impact Profile; MSQLI: Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory. MSQOL-54: MS Quality of Life-54.

deterioro no es subclínico; es bien sabido que los pacientes con deterioro cognitivo y EM tienen más probabilidades de estar en paro y de tener más limitaciones sociales que aquellos con una situación física similar⁴⁶. Asimismo, los pacientes que presentan más síntomas depresivos o de ansiedad y deterioro cognitivo puntúan peor en las escalas de CVRS^{45, 47}.

□ Tratamiento farmacológico y CVRS

Tratamiento de los brotes

El tratamiento de los brotes con bolos de metilprednisolona intravenosa se evaluó en un estudio utilizando la EDSS, la Incapacity Status Scale (ISS), el SF-36, el Mental Health Inventory (MHI) y la MS-Related Symptom Checklist⁴⁸. Se encontró una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la puntuación de la EDSS y en la de la ISS. Sin embargo, no se encontró correlación estadísticamente significativa en la SF-36 (dimensiones física y mental), aunque sí una tendencia hacia mejores puntuaciones en dichas dimensiones⁴⁸. Estos datos sugieren que el paciente con EM, tras el brote, mejora de la discapacidad más rápido que la propia impresión subjetiva de encontrarse mejor⁴⁸.

Tratamiento inmunomodulador

El interferón beta puede mejorar el curso de la enfermedad; pero, dado que su administración es frecuente, por vía subcutánea o intramuscular, y no exenta de efectos secundarios, puede también tener efectos negativos sobre la CVRS^{49, 50}. En los últimos

años, las escalas de CVRS se han ido incorporando en los distintos ensayos terapéuticos con interferones β en la EM. En general, en las formas recurrentes-remitentes, los resultados varían ampliamente, desde ningún efecto sobre la CVRS hasta una mejoría significativa, fundamentalmente en las dimensiones físicas (Tabla II). En los dos estudios que evaluaron el efecto del interferón β 1b en la forma secundaria progresiva, algunas dimensiones mejoraron (Tabla II)⁴⁹⁻⁵⁵.

Natalizumab

El natalizumab es el primer antagonista del receptor de la α 4-integrin autorizado en el tratamiento de la EMRR⁵⁶. No sólo ha demostrado una disminución en el número de brotes anuales, en el riesgo de progresión de la discapacidad y en el número de lesiones en RM⁵⁶. En los ensayos AFFIRM y SENTINEL se administró el SF-36, confirmando una mejoría en la CVRS de los pacientes tratados con este fármaco⁵⁶.

□ CVRS del cuidador del paciente con EM

El impacto de la EM también afecta a la CVRS del cuidador. Recientemente, el grupo español CARE-QOL-MS (Grupo de Estudio de CV del cuidador en EM) ha descrito las características de 278 cuidadores de pacientes con EM¹⁰. Los resultados principales de este estudio son que los factores emocionales y la discapacidad del paciente con EM eran los principales predictores de carga del cuidador¹⁰. En otro reciente estudio español sobre 705 pacientes y 551 cui-

dadores se encontró que los bajos índices de CVRS de los pacientes eran debidos a la discapacidad y comorbilidad; y en los cuidadores, a la comorbilidad y al estatus laboral⁵⁷.

❑ Conclusiones

En los últimos años, los distintos componentes que impactan sobre la CVRS en la EM han sido mejor estudiados si comparamos con otras enfermedades neurológicas. A pesar de que las escalas para medir la CVRS en la EM están bien asentadas en la literatura médica, muchos neurólogos siguen sin ver las utilidades de dichas medidas en las tomas de decisión. El

desarrollo de escalas más cortas y fáciles de usar podría cambiar esta situación.

Desde siempre, el manejo de la EM se ha basado en la discapacidad física mediante manejo sintomático de medicamentos, el tratamiento de los brotes y los intentos de frenar su progresión a largo plazo. Aunque esto es muy importante, no lo es menos el conocer y mejorar el bienestar, la participación y la CVRS de los pacientes y de sus cuidadores. El análisis de la CVRS es una buena oportunidad para valorar y conocer las necesidades no cubiertas de nuestros pacientes, así como predecir el pronóstico de la enfermedad y desarrollar intervenciones tanto en el aspecto psicológico como en el físico.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, *et al.* The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135-146.
- Olazarán J, Cruz I, Benito-León J, Morales JM, Duque P, Rivera-Navarro J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: methods and prevalence from the GEDMA Study. *Eur Neurol* 2009; 61: 87-93.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Lledl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7: 340-344.
- Nortvedt MW, Riise T, Myht KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 1999; 53: 1098-1103.
- Benito-león J, Martínez-Martín P. Calidad de vida relacionada con la salud en Esclerosis Múltiple. *Neurología* 2003; 18: 210-217.
- Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 1291-1303.
- Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro A. La calidad de vida en la esclerosis múltiple desde una perspectiva interdisciplinar. Editorial Siglo S.L. 2003.
- Patti F, Amato MP, Battaglia MA, Pitaro M, Russo P, Solaro C, *et al.* Caregiver quality of life in multiple sclerosis. A multicentre Italian study. *Mult Scler* 2007; 13: 412-419.
- Rivera-Navarro J, Benito-León J, Oreja-Guevara C, Pardo J, Dib WB, Orts E, Belló M. Caregiver Quality of Life in Multiple Sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 1347-1355.
- The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1403-1409.
- Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ* 1997; 31: 1580-1583.
- Barbotte E, Guillemin F, Chau N; Lorhandicap Group. Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 1047-1055.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5: 244-250.
- Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000; 57: 1319-1324.
- Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of

- relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 218: 3-7.
- 18.- Patrick DL, Bergner M. Measurements of health status in the 1990s. *Ann Rev Public Health* 1990; 11: 165-183.
 - 19.- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-629.
 - 20.- Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 281-286.
 - 21.- Ware, JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
 - 22.- Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14: 57-67.
 - 23.- Kaplan RM, Bush JW, Berry CC. Health status: types of validity and the index of well-being. *Health Serv Res* 1976 Winter; 11(4): 478-507.
 - 24.- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
 - 25.- Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a Generic to Disease-Targeted Health-Related Quality-of-life Measures for Multiple Sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 557-569.
 - 26.- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995; 4: 187-206.
 - 27.- Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM, The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2: 217-227.
 - 28.- Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 2001; 57: 68-74.
 - 29.- Lankhorst GL, Jelles F, Smits RC, Polman CH, Kuik DJ, Pfenning LE, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the disability and impact profile (DIP). *J Neurol* 1996; 243: 469-474.
 - 30.- Laman H, Lankhorts GJ. Subjective weighting of disability: an approach to quality of life assessment in rehabilitation. *Disabil Rehabil* 1994; 16: 198-204.
 - 31.- Cella DF, Dineen K, Arnason B, Rader A, Webster KA, Karabatsos G, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-139.
 - 32.- Morales-González JM, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ; GEDMA Study Group. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Mult Scler* 2004; 10: 47-54.
 - 33.- Rivera-Navarro J, Benito-León J, Morales-González JM, grupo GEDMA. Hacia la búsqueda de dimensiones más específicas en la medición de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 32: 705-713.
 - 34.- Chang CH, Cella D, Fernández O, Luque G, de Castro P, de Andrés C, Casanova B, Hernández MA, Prieto JM, Fernández VE, de Ramón E. Grupo Español de Calidad de Vida en Esclerosis Múltiple. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Mult Scler* 2002; 8: 527-531.
 - 35.- Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent development in the assessment of quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 251-259.
 - 36.- Rotstein Z, Barak Y, Noy S, Achiron A. Quality of life in multiple sclerosis: development and validation of the RAYS Scale and comparison with the SF-36. *Int J Qual Health Care* 2000; 12: 511-517.
 - 37.- Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124: 962-973.
 - 38.- Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Monch A, Gbadamosi J, et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS) *Mult Scler* 2001; 7: 119-130.
 - 39.- Simeoni M, Auquier P, Fernández O, Flachenecker P, Stecci S, Constantinescu C, Idiman E, Boiko A, Beiske A, Vollmer T, Triantafyllou N, O'Connor P, Barak Y, et al. MusiQoL Study Group. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 219-230.
 - 40.- Brunet DG, Hopman WM, Singer MA, Edgar CM, McKenzie TA. Measurement of health-related quality of life in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 1996; 23: 99-103.
 - 41.- Nortvedt MW, Riise T, Myht KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 1999; 53: 1098-1103.
 - 42.- Pfenning L, Cohen L, Ader H, et al. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol* 1999; 246: 587-591.
 - 43.- Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meche FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 389-395.
 - 44.- O'Connor P, Lee L, Tin Ng P, Narayana P, Wolinsky JS. Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study. *Neurology* 2001; 57: 889-891.

- 45.- Benito-León J, Morales JM, Rivera Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 497-502.
- 46.- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Impact in employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
- 47.- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7: 340-344.
- 48.- Bethoux F, Miller DM, Kinkel RP. Recovery following acute exacerbations of multiple sclerosis: from impairment to quality of life. *Mult Scler* 2001; 7: 137-142.
- 49.- Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, Vollmer T. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWIST analysis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1475-1480.
- 50.- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 1999; 5: 317-322.
- 51.- Rice GP, Oger J, Duquette P, *et al.* Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 276-282.
- 52.- Arnoldus JH, Killestein J, Pfenning LE, Jelles B, Uitend Haag BM, Polman CH. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS. *Mult Scler* 2000; 6: 338-342.
- 53.- Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, *et al.* Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001; 57: 1870-1875.
- 54.- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, *et al.* Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-687.
- 55.- Zivadinov R, Zorzon M, Tommasi MA, *et al.* A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *J Neurol Sci* 2003; 216: 113-118.
- 56.- Rudick RA, Miller D, Hass S, *et al.* Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007; 62: 335-346.
- 57.- Aymerich M, Guillamón I, Jovell AJ. Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient Preference Adherence* 2009; 3: 311-321.

DRA. ANA M^a ALONSO TORRES

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

Etiopatogenia

► Regional white matter atrophy-based classification of multiple sclerosis in cross-sectional and longitudinal data

Sampat MP, Berger AM, Healy BC, Hildenbrand P, Vass J, Meier DS, Chitnis T, Weiner HL, Bakshi R, Guttmann CR. *American Journal of Neuroradiology* 2009 October; 30 (9): 1731-1739.

Los diferentes subtipos clínicos en la esclerosis múltiple pueden ser el reflejo de afectación de diversas regiones neuroanatómicas. El objetivo de este estudio es analizar la eficacia de emplear de forma conjunta el volumen de la médula oblonga y el área transversal del cuerpo calloso para diferenciar pacientes con formas recurrentes-remitentes, progresivas secundarias y progresivas primarias. Los pacientes con volumen de médula oblonga <0,94 cm³ fueron clasificados como progresivos. De éstos, aquéllos con <55,12 mm² de área central de cuerpo calloso se clasificaron como formas primarias progresivas. En el estudio transversal, el 80% de los pacientes se hallaban bien clasificados. La combinación de técnicas de medición de médula oblonga y cuerpo calloso proporcionan una buena discriminación entre los diversos subtipos clínicos de esclerosis múltiple.

► Serum uric acid and risk of multiple sclerosis

Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A. *Journal of Neurology* 2009 October; 256 (10): 1643-1648.

Debido a la implicación del estrés oxidativo en la patogenia de la esclerosis múltiple, se ha planteado que los altos niveles de urato, que es un potente antioxidante, podrían influir favorablemente en el riesgo de padecer la enfermedad y en la progresión de ésta. Se desarrolla un estudio prospectivo para determinar cómo los niveles séricos de urato pueden contribuir a predecir el riesgo de esclerosis múltiple. Se analizan dos grupos: uno con análisis de sangre una media de 1,9 años antes del inicio de la EM (del Nurses' Health Study I y II), y otro con análisis de sangre una media de 14,5 años antes (del Kaiser Permanente Northern California Health Plan), junto con controles de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas, por lo que el urato sérico no resultó ser un predictor del riesgo de esclerosis múltiple.

► Enhanced number and activity of mitochondria in multiple sclerosis lesions

Witte ME, Bø L, Rodenburg RJ, Belien JA, Musters R, Hazes T, Wintjes LT, Smeitink JA, Geurts JJ, De Vries HE, van der Valk P, van Horssen J. *Journal of Pathology* 2009 October; 219 (2): 193-204.

La disfunción mitocondrial se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de las lesiones en la esclerosis múltiple. Las alteraciones podrían ocurrir como respuesta a la desmielinización e inflamación, ya que esto produce una mayor demanda de energía en los axones, afectando al número, distribución y actividad de las mitocondrias. En este trabajo se estudia la expresión de las proteínas mitocondriales y la actividad enzimática mitocondrial en lesiones de EM con desmielinización activa y en fase crónica. Se cuantifica el número de mitocondrias y su localización en los axones y astrocitos dentro de las lesiones y en la sustancia blanca adyacente de aspecto normal. En todas las lesiones, independientemente de su actividad, se observa un aumento de la expresión de proteínas mitocondriales y del número de mitocondrias. La densidad mitocondrial en axones y astrocitos estaba significativamente aumentada en las lesiones activas respecto a la sustancia blanca adyacente. Además, se muestra una mayor inmunoreactividad de la proteína mitocondrial de estrés mtHSP70 en las lesiones de EM, especialmente en astrocitos y axones. Estos datos indican importantes alteraciones mitocondriales en las lesiones de EM, que coinciden con un aumento del estrés oxidativo mitocondrial. Conjuntamente, estos hallazgos sugieren un mecanismo por el cual la densidad de mitocondrias aumentada en las lesiones de EM puede contribuir a la formación de radicales libres y el consecuente daño tisular.

► Does the DRB1*1501 allele confer more severe and faster progression in primary progressive multiple sclerosis patients? HLA in primary progressive multiple sclerosis

Vasconcelos CC, Fernández O, Leyva L, Thuler LC, Alvarenga RM. *Journal of Neuroimmunology* 2009 September 29; 214 (1-2): 101-103.

El efecto de los alelos HLA en la evolución de la esclerosis múltiple ha sido ampliamente investigado, pero los resultados son contradictorios y no se ha establecido ninguna correlación consistente.

Este estudio evalúa la asociación entre el haplotipo HLA DR2 en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y el efecto de los alelos en la progresión. Se ha encontrado una asociación entre la EMPP y los alelos DR2 y DRB1*1501 y DQB1*0602. Una mayor discapacidad se ha relacionado con la positividad en DRB1*1501. Este estudio exploratorio señala la necesidad de investigar nuevas vías que expliquen la heterogeneidad en la evolución de la esclerosis múltiple.

Clínica

► Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment

Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM.

Archives of Neurology 2009 September; 66 (9): 1139-1143.

En este artículo se describen las características clínicas de pacientes con esclerosis múltiple cuyo primer síntoma fue un importante déficit cognitivo, a partir de un estudio retrospectivo de casos. Los pacientes fueron identificados entre los años 1996-2008, con EM definida según McDonalds y deterioro cognitivo importante como primer síntoma, en ausencia de discapacidad relacionada con la EM u otro diagnóstico para el problema cognitivo. 23 pacientes cumplieron estos criterios. Doce de ellos fueron varones; la edad media al primer síntoma sugestivo de desmielinización del sistema nervioso central fue de 33 años, y el deterioro cognitivo severo apareció a los 39 años. El deterioro apareció de forma subaguda (en 9 casos) o progresiva (en 14). Los pacientes habitualmente presentaban síntomas psiquiátricos (65%), cerebelosos leves (57%), y corticales (crisis, afasia, apraxia) (39%). Catorce eran fumadores. La RMN mostraba atrofia difusa en 16 y lesiones captantes en 11. Lesiones asintomáticas en columna cervical podían encontrarse en 12 de 16 pacientes. Las terapias inmunomoduladoras habitualmente no resultan eficaces para mejorar a estos pacientes.

► Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study

Ukkonen M, Vahvelainen T, Hämäläinen P, Dastidar P, Elovaara I.

Multiple Sclerosis 2009 September; 15 (9): 1055-1061.

Aunque se sabe que la disfunción cognitiva aparece en los pacientes de esclerosis múltiple, sólo

unos pocos estudios se han realizado sobre pacientes con formas primarias progresivas. Con el fin de explorar el patrón del déficit cognitivo en estos pacientes, se valoran 28 pacientes mediante una extensa batería de test neuropsicológicos. Los resultados se comparan con controles sanos y pacientes con formas secundarias progresivas. Además, los resultados en los pacientes con formas PP se correlacionan con los hallazgos en RMN. Los resultados muestran que los pacientes con forma primaria progresiva presentan déficits en varias áreas cognitivas, cuando se comparan con controles pareados por edad y nivel educativo, pero el déficit parece similar en las formas progresivas primarias y secundarias. Los déficits cognitivos se correlacionaron con la lesión cerebral difusa y la carga lesional en T1 y T2, pero no con la atrofia.

► Neuropsychology of primary progressive multiple sclerosis

Paes RA, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Negreiros MA, Landeira-Fernández J.

Revista de Neurología 2009 October 1-15; 49 (7): 343-348.

El déficit cognitivo es un síntoma frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple. Los datos en los pacientes con formas primarias progresivas son controvertidos. Se pretende en este trabajo evaluar la frecuencia de aparición del déficit cognitivo en pacientes brasileños con esclerosis múltiple primaria progresiva atendidos en un centro de referencia para el tratamiento de la EM en Río de Janeiro. Se empleó una batería de test para evaluar: *screening* de demencia, atención/concentración, velocidad de procesamiento de información, fluencia verbal, memoria y pensamiento abstracto. La escala de Beck se empleó para valorar trastornos del ánimo. Se evaluaron 26 pacientes y otros tantos controles pareados por género, edad y nivel educativo. La frecuencia de déficit cognitivo en los pacientes con EMPP fue del 50%. Las áreas más afectadas fueron memoria reciente (60%), fluencia verbal (40%) y velocidad de procesamiento de información (40%). La depresión fue más frecuente en pacientes que en controles, pero no se encontró asociación entre ésta y el déficit cognitivo. Estos resultados confirman la presencia de déficit cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria y señalan la necesidad de posteriores estudios con un número mayor de pacientes.

Diagnóstico

► Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns

Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. *Multiple Sclerosis* October 2009; 15: 1164-1174.

La esclerosis múltiple se acompaña con frecuencia de disfunción cognitiva. Se postula una correlación negativa entre la carga lesional y la atrofia con la capacidad cognitiva. La distribución de las lesiones podría ser fundamental para detectar patrones específicos de déficit cognitivo. En este trabajo se evalúa la significación del área lesional total y la atrofia central para predecir el déficit cognitivo global, y se analiza la correspondencia entre la topografía lesional y los déficits cognitivos específicos. Se realiza a 37 pacientes evaluación neuropsicológica y de RMN, analizando la carga lesional y la atrofia central. Mediante la RMN se clasifican los pacientes en tres grupos: 1.- lesiones puntiformes; 2.- lesiones periventriculares; 3.- lesiones confluentes periventriculares y extraperiventriculares. El área lesional total se correlaciona con 7 variables cognitivas; mientras que la anchura del tercer ventrículo, con 20. Los tres grupos se diferenciaban fundamentalmente en el nivel de alerta, la velocidad mental y la memoria. La anchura del tercer ventrículo como medida de atrofia central resulta ser un valor predictivo para la disfunción cognitiva, mientras que el área lesional total resulta menos significativa. Las lesiones periventriculares se relacionan significativamente con menor velocidad psicomotora; mientras que las lesiones distribuidas uniformemente, no. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las lesiones periventriculares tienen un impacto fundamental en la cognición de los pacientes con EM.

► Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis

Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. *Neurology* September 2009; 73: 1010 - 1017.

En la esclerosis múltiple se ha propuesto la existencia de una afectación precoz de la sustancia gris subcortical. La ecografía transcraneal muestra lesiones hiperecogénicas en sustancia negra y ganglios basales, que pudieran reflejar acúmulos de hierro, en varias enfermedades neurodegenerativas. Este trabajo pretende mostrar la capacidad de la ecografía transcraneal para mostrar lesiones de

sustancia gris en esclerosis múltiple, y cómo estos hallazgos se relacionan con la severidad y la progresión en la EM. Se realiza un estudio prospectivo de 75 pacientes de EM con diversos cursos clínicos y 55 controles sanos, mediante clínica y ecografía transcraneal. Adicionalmente se realizó RMN de cráneo a 23 pacientes junto con la ecografía. La progresión clínica se evaluó dos años tras la ecografía. Se encontró hiperecogenicidad de la sustancia negra (41%), núcleo lenticular (54%), núcleo caudado (40%) y tálamo (8%), siendo ésta similar en los pacientes con formas recurrentes y progresivas si se realizaba un ajuste según el tiempo de evolución de la enfermedad. Estos hallazgos se encontraron en el 13%, 13%, 5% y 0%, respectivamente de los controles sanos. La hiperecogenicidad de la sustancia negra y el núcleo lenticular se correlaciona con una mayor hipointensidad en T2 en RMN, posiblemente como reflejo del depósito de hierro. Una mayor área ecogénica bilateral en sustancia negra se relaciona con una mayor tasa de progresión de la enfermedad, así como una menor área predice un curso de la enfermedad sin progresión en dos años. Lesiones similares a las halladas en las enfermedades neurodegenerativas aparecen con frecuencia en la sustancia gris profunda de los pacientes con esclerosis múltiple, y pueden ser detectadas mediante ecografía transcraneal. Los hallazgos sugieren que la ecografía transcraneal muestra cambios en el metabolismo cerebral del hierro que pueden correlacionarse con la evolución de la esclerosis múltiple.

Tratamiento

► Effect of anti-IFN(beta) antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study

Pachner, AR, Cadavid D, Wolansky L, Skurnick J. *Neurology* 2009 November 3; 73 (18): 1485-1492.

En algunos pacientes de esclerosis múltiple, la administración de interferón subcutáneo resulta inmunogénica, y produce anticuerpos neutralizantes. Se ha demostrado en bastantes estudios que estos anticuerpos disminuyen o impiden la bioactividad del interferón, pero existen menos evidencias sobre el impacto en la eficacia clínica. Se seleccionaron pacientes dentro del estudio BECOME (betaseron Copaxone in Multiple Sclerosis with triple-dose gadolinium and 3-Tesla MRI Endpoints) en dos grupos: con ausencia de anticuerpos neutralizantes y elevada bioactividad, y con niveles altos de

anticuerpos y bioactividad disminuida. Debido a que un efecto importante del interferón beta es la disminución de las lesiones con captación de gadolinio en RMN, se analizó el desarrollo de lesiones captantes en ambos grupos. Para el grupo sin anticuerpos, la tasa de lesiones captantes disminuyó de 7,6 en el periodo pretratamiento a 2,6 en el posterior (un 66% de reducción). En el otro grupo, la tasa fue de 8,5 y 5,8, sólo con un 32% de reducción. La pérdida de bioactividad debida a los anticuerpos neutralizantes anti-interferón beta se traduce en un menor efecto de éste, como se manifiesta por la menor reducción del número de lesiones captantes en RMN.

► Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis

Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore G, Tortorella C, Simone IL, Patti F, Ghezzi A, Zipoli V, Rossi P, Pozzilli C, Salemi G, Lugaresi A, Bergamaschi R, Millefiorini E, Clerico M, Lus G, Vianello M, Avolio C, Cavalla P, Lepore V, Livrea P, Comi G, Amato M. *Annals of Neurology* 2009 October; 66 (4): 513-520.

La mayor eficacia del interferón beta iniciado precozmente tras un primer episodio de características desmielinizantes ha sido demostrada en múltiples estudios. En este trabajo se pretende analizar la efectividad del tratamiento precoz con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, y determinar el momento adecuado en que iniciar tratamiento para lograr los mayores efectos sobre la progresión de la discapacidad. Se sigue a una cohorte de 2.570 pacientes tratados con interferón beta durante 7 años. El tratamiento precoz reduce significativamente el riesgo de progresar en un punto de EDSS y de alcanzar el umbral de 4,0 de EDSS.

► Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment

Putzki N, Yaldizli O, Tettgenborn B, Diener HC. *Journal of Neurological Sciences* 2009 October 15; 285 (1-2): 109-113.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la fatiga asociada a la esclerosis múltiple tras seis meses de tratamiento con natalizumab. Se realiza un estudio prospectivo, abierto no controlado. La fatiga se midió antes de iniciar el tratamiento y en el mes sexto mediante la Escala Modificada de Impacto de la Fatiga (MFIS) y La Escala de Seriedad de la Fatiga en 42 pacientes. Se aplicó la

Escala analógica visual para valorar la impresión subjetiva del paciente sobre su situación. La puntuación media en la MFIS al inicio fue de 45,8 y se redujo a 40,1 en el mes seis. La puntuación media en la escala analógica aumentó de 5,5 a 6,1. La tasa anual de brotes se redujo de 2,2 a 0,2 y las lesiones con captación de gadolinio se redujeron en un 96%. No se encontró correlación entre las lesiones con captación y los índices de fatiga. La fatiga y la situación de bienestar mejoraron tras iniciar el tratamiento con natalizumab, aunque sería necesario un ensayo controlado randomizado para llegar a conclusiones definitivas sobre el efecto del natalizumab en la esclerosis múltiple.

► Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients

Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ. *Archives of Neurology* 2009 September; 66 (9): 1128-1133.

La neuromielitis óptica es la primera enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune con un objetivo antigénico específico identificado. Debido a que la discapacidad aumenta con los brotes, el objetivo del tratamiento es su prevención. Se analiza una serie retrospectiva de 24 casos, con un seguimiento telefónico prospectivo. El tratamiento con micofenolato mofetilo se realiza a una dosis media de 2000 mg/día. Tras una media de seguimiento de 28 meses, 19 pacientes continuaban en tratamiento. La tasa de brotes postratamiento fue significativamente menor que la pretratamiento. La discapacidad se estabilizó o disminuyó en 22 de 24 pacientes (91%). Un paciente falleció por complicaciones de la enfermedad durante el seguimiento. Seis pacientes refirieron efectos adversos durante el tratamiento. El micofenolato se asoció con una reducción de la tasa de brotes y una estabilización o reducción de la discapacidad en los pacientes con neuromielitis óptica.

► Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue

Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plössl A, Gütler R, Vieten M. *Acta Neurologica Scandinava* 2009 October; 120 (4): 251-257.

Se randomiza a treinta pacientes de esclerosis múltiple que refieren fatiga, con discapacidad de leve a moderada para recibir la intervención (45 minutos

de ejercicio de resistencia tres veces por semana) o el control (similar tiempo de estiramientos y entrenamiento de equilibrio y coordinación). En el grupo de entrenamiento de resistencia, la marcha máxima era de 1043 +/- 568 metros; y en el otro, de 1163 +/- 750. En el grupo de intervención se produjo un aumento medio de la marcha de 650 +/- 474 metros; y en el de control, de 96 +/- 70. Estos datos confirman un importante efecto del ejercicio de resistencia en la distancia de marcha máxima en los pacientes de esclerosis múltiple.

► **Glatiramer acetate in combination with minocycline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a Canadian, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial**

Metz LM, Li D, Traboulsee A, Myles ML, Duquette P, Godin J, Constantin M, Yong VW.
Multiple Sclerosis October 2009; 15: 1183-1194.

En este trabajo se presentan los datos de un estudio doble ciego contra placebo de minociclina en cuanto a número de lesiones con captación de gadolinio en pacientes de esclerosis múltiple que inician tratamiento con acetato de glatirámico. En la RMN de *screening* debían presentar al menos una lesión con captación, y se determina el número de lesiones en los meses 8 y 9. Se randomizaron 44 pacientes a 100 mg de minociclina dos veces al día o placebo durante 9 meses como terapia añadida al acetato de glatirámico. Los pacientes en terapia combinada presentaban un 63% menos de lesiones con captación, un 65% menos de nuevas o mayores lesiones en T2 y una menor carga lesional total

en T2. El riesgo de brotes tendía a ser menor en el grupo combinado, sin significación estadística. El tratamiento fue seguro y bien tolerado. Los resultados resultaban favorables para la terapia combinada. Como el tratamiento con minociclina es una terapia oral bastante segura, están asegurados nuevos estudios con este tratamiento de combinación en los pacientes con esclerosis múltiple.

► **Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months**

Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabia J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A.
Neurology 2009 September; 73 (12): 949-953.

El recambio plasmático se emplea en el tratamiento de episodios graves de desmielinización del sistema nervioso que no responden a los esteroides. Los predictores de respuesta a largo plazo no están claros. Se revisan de forma retrospectiva 41 pacientes tratados de forma consecutiva entre 1995 y 2007. El objetivo primario era la mejoría tras seis meses, en cuanto a disminución de ≥ 1 punto en la EDSS para pacientes con $\leq 7,5$ o de 1,5 puntos para aquéllos con $\geq 8,0$ puntos; o bien de mejoría de más de dos líneas en la escala de agudeza visual para los pacientes con neuritis óptica. La escala EDSS media antes del brote era de 1,0, y al inicio del tratamiento con recambio plasmático era de 7,0. Dieciséis pacientes (39%) habían mejorado al alta; y 26 (63%), a los seis meses. El inicio precoz del tratamiento y la mejoría al alta se asociaron con una mejor evolución a los seis meses.

MARZO

■> **3rd International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes & Stroke Prevention**
Ciudad: Berlín (Alemania).
Fecha: 4-6 marzo 2010.
Más información: www.kenes.com/strokeprevention

■> **Alzheimer Europe**
Ciudad: Luxemburgo (Luxemburgo).
Fecha: 10-13 marzo 2010.
Más información: www.touchneurology.com/events/alzheimer-europe

■> **Eighth World Congress on Brain Injury**
Ciudad: Washington (USA).
Fecha: 10-14 marzo 2010.
Más información: www.internationalbrain.org

■> **The 53rd NAF Annual Membership Meeting**
Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 12-14 marzo 2010.
Más información: www.ataxia.org

■> **Birmingham Movement Disorders Course**
Ciudad: Birmingham (Reino Unido).
Fecha: 17-19 marzo 2010.
Más información: [www.birminghammodis.com/pdfs/Programme_2010_Version_3\[1\].pdf](http://www.birminghammodis.com/pdfs/Programme_2010_Version_3[1].pdf)

■> **6th World Congress of Neurorehabilitation (WCNR2010)**
Ciudad: Viena (Austria).
Fecha: 21-25 marzo 2010.
Más información: www.wcnr2010.org

■> **International Symposium on Disturbances of Cerebral Function Induced by Food and Water Contaminants**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 23-24 marzo 2010.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=101

■> **DISMOV-SIN National Congress & International Symposium Movement Disorders in Psychiatry**
Ciudad: Verona (Italia).
Fecha: 25-27 marzo 2010.
Más información: www.aristea.com/dismovsin2010

■> **European Association of Neurosurgical Societies Annual Meeting (EANS 2010)**
Ciudad: Groningen (Países Bajos).
Fecha: 25-27 marzo 2010.
Más información: www2.kenes.com/eans/Pages/home.aspx

■> **4th Singapore International Parkinson's Disease and Movement Disorders Symposium**
Ciudad: Singapur (Singapur).
Fecha: 26-27 marzo 2010.
Más información: www.nni.com.sg

ABRIL

■> **American Academy of Neurology 62nd Annual Meeting**
Ciudad: Toronto (Canadá).
Fecha: 10-17 abril 2010.
Más información: www.aan.com/go/am10

■> **EFNS Regional Teaching Course Odessa**
Ciudad: Odessa (Ucrania).
Fecha: 22-24 abril 2010.
Más información: www.efns.org/EFNS-Regional-Teaching-Course-in-Odessa-Ukraine.308.0.html

■> **6th European Conference on Comparative Neurobiology (ECCN6)**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 22-24 abril 2010.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=102

■> **De Novo Parkinson's Disease: Diagnosis & Treatment**
Ciudad: Lisboa (Portugal).
Fecha: 24 abril 2010.
Más información: www.movementdisorders.org/education

■> **Synaptic Plasticity: From Bench to Bed Side**
Ciudad: Taormina (Italia).
Fecha: 28 abril - 1 mayo 2010.
Más información: www.synapticplasticity.org

MAYO

■> **1st International Congress on Treatment of Dystonia**
Ciudad: Hannover (Alemania).
Fecha: 6-8 mayo 2010.
Más información: www.treatment-of-dystonia.org

■> **V Congreso de la Sociedad Catalano Balear de Psicología**
Ciudad: Sant Cugat del Vallés (Barcelona).
Fecha: 7 mayo 2010.
Más información: www.academia.cat/psicologia

■> **George Karpati Symposium on Neuromuscular Diseases**

Ciudad: Montreal (Canadá).

Fecha: 10 mayo 2010.

Más información: <http://neuroevents.mcgill.ca/index.php?page=g-karpati-symposium>

■> **ABN Annual Meeting**

Ciudad: Bournemouth (Reino Unido).

Fecha: 11-14 mayo 2010.

Más información: www.theabn.org/Meeting.aspx?type=1

■> **VII Conferencia Bienal Barcelona-Pittsburgh "La demencia hoy por hoy"**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 12-14 mayo 2010.

Más información: <http://bcnpit2010.familialzheimer.org>

■> **24th Annual PSG Symposium on Etiology, Pathogenesis, and Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders**

Ciudad: Irving (USA).

Fecha: 15 mayo 2010.

Más información: www.parkinson-study-group.org

■> **XV European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics Congress**

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 22-25 mayo 2010.

Más información: www.neurosonology2010madrid.org

■> **XIX European Stroke Conference**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 25-28 mayo 2010.

Más información: www.eurostroke.eu

■> **International Symposium on Usher Syndrome and Related Diseases**

Ciudad: Valencia (España).

Fecha: 27-29 mayo 2010.

Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=103

■> **Third International Congress on Neuropathic Pain**

Ciudad: Atenas (Grecia).

Fecha: 27-30 mayo 2010.

Más información: www2.kenes.com/neuropathic/Pages/home.aspx

■> **Second International Conference "Advances in Clinical Neuroimmunology"**

Ciudad: Gdask (Polonia).

Fecha: 31 mayo - 1 junio 2010.

Más información: www.bokiz.pl/neuroim2010/teksty_eng.php?plik=neuroim2007.php

JUNIO

■> **3rd European Workshop on Lipid Mediators**

Ciudad: París (Francia).

Fecha: 3-4 junio 2010.

Más información: <http://workshop-lipid.eu>

■> **The 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**

Ciudad: Buenos Aires (Argentina).

Fecha: 13-17 junio, 2010.

Más información: www.movementdisorders.org/congress/congress2010

■> **20th Meeting of the European Neurological Society**

Ciudad: Berlín (Alemania).

Fecha: 19-23 junio 2010.

Más información: www.congrex.ch/ens2010

■> **14th International Aphasia Rehabilitation Conference**

Ciudad: Montreal (Canadá).

Fecha: 27-29 junio 2010.

Más información: www.iarc2010.org

■> **Basal Ganglia Speech Disorders and Deep Brain Stimulation**

Ciudad: Aix-en-Provence (Francia).

Fecha: 29 junio - 1 julio 2010.

Más información: <http://aune.lpl.univ-aix.fr/~dbs-speech-symposium2010>

Envío de manuscritos

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

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

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

Secciones de la revista

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

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

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

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

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

Presentación y estructura de los trabajos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Con la colaboración de:

The logo for Biogen Idec, featuring the text "biogen idec" in a blue, lowercase, sans-serif font. The text is enclosed within a white rectangular box with a thin blue border. The box has a unique shape with a slanted top-left corner and a slanted bottom-right corner. Four thin blue lines extend from the corners of the box: one from the top-left, one from the top-right, one from the bottom-left, and one from the bottom-right, creating a cross-like effect around the box.

biogen idec