



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO EN CANTABRIA:
FACTORES DE RIESGO DE CONVERSION A ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

EPIDEMIOLOGY OF CLINICALLY ISOLATED SYNDROME IN CANTABRIA:
RISK FACTORS FOR CONVERSION TO MULTIPLE SCLEROSIS

Autor/a: Patricia Martínez de la Fuente

**Director/es: Julio Pascual Gómez
Jorge Madera Fernández**

Santander, JUNIO de 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. ABREVIATURAS.....	5
4. INTRODUCCIÓN.....	6
4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	6
4.2. ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	7
4.2.1. FACTORES GENÉTICOS.....	7
4.2.2. FACTORES AMBIENTALES.....	8
4.2.2.1. TABACO.....	8
4.2.2.2. ALCOHOL Y CAFEINA.....	9
4.2.2.3. INFECCIONES.....	9
4.2.2.4. LATITUD Y VITAMINA D.....	10
4.2.2.5. OTROS FACTORES.....	11
4.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE..	11
4.3.1. CRITERIOS DE MCDONALD Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	11
4.3.2. FORMAS CLÍNICAS.....	13
4.3.2.1. SÍNDROME CLÍNICO AISLADO.....	14
4.3.2.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE.....	15
4.3.2.3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	15
4.3.2.4. ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA.....	15
4.3.2.5. SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO.....	15
5. OBJETIVOS.....	17
6. METODOLOGÍA.....	17
6.1. RECOGIDA DE PACIENTES.....	17
6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
7. RESULTADOS.....	19
7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES MÉDICOS EN EL	
PRIMER BROTE CLÍNICO.....	19
7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PRIMER BROTE.....	21
7.3. HALLAZGOS EN RMN EN EL PRIMER BROTE CLÍNICO.....	22
7.4. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	23
8. DISCUSIÓN.....	25
9. CONCLUSIONES.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29
11. AGRADECIMIENTOS.....	33

1. RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune crónica y desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (SNC). El síndrome clínico aislado (SCA) constituye su forma prodrómica. Es necesario identificar factores de riesgo de conversión a EM que permitan estratificar a los pacientes con SCA y actuar con rapidez para prevenir discapacidad.

Objetivos: Describir características epidemiológicas y clínicas de los diagnosticados de SCA y EM remitente recurrente (EMRR) o secundaria progresiva (EMSP) en el primer brote, así como identificar factores protectores y de riesgo de conversión a EM en los afectados de SCA.

Metodología: Estudio transversal retrospectivo de pacientes en seguimiento en una consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) con debut clínico posterior al año 2000.

Resultados: Se incluyeron 142 sujetos, 21 con SCA y 121 con EMRR-EMSP. Los sujetos con SCA debutaron a edades más tardías que los diagnosticados de EM (39 años vs. 33,94). La forma clínica de debut más frecuente en el grupo SCA fue la neuritis óptica (47,6%), en el grupo EM fue la mielitis (47,1%). El debut con una neuritis óptica se asoció más frecuentemente al SCA ($p=0.031$). La presencia de lesiones periventriculares ($p=0.002$), infratentoriales ($p=0.004$) y medulares ($p=0.000$) en RM y un patrón de bandas oligoclonales (BOC) positivo en LCR se asoció más frecuentemente con desarrollar una EM.

Conclusiones: El debut a una edad más tardía, y en forma de neuritis óptica, la ausencia de lesiones infratentoriales y medulares en RM, así como un patrón negativo de BOC se asocian a un menor riesgo de conversión a EM. La presencia de lesiones captantes de gadolinio y un debut en forma de mielitis probablemente confieran más riesgo de desarrollar una EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, síndrome clínico aislado, factores de riesgo.

2. ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic demyelinating autoimmune disease of the central nervous system (CNS). The clinically isolated syndrome (CIS) constitutes its prodromal clinical form. It is necessary to identify risk factors for conversion to MS in patients with CIS in order to stratify these individuals and to act rapidly in the early stages of this disease.

Purpose: describe epidemiological and clinical characteristics of individuals diagnosed with CIS and relapsing-remitting MS (RRMS) or secondary progressive MS (SPMS) in the first outbreak, as well as to identify protective and risk factors for conversion to MS in individuals affected by CIS.

Methods: Retrospective cross-sectional study of patients under follow-up in a monographic consultation of demyelinating diseases at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) with clinical debut after 2000.

Results: A total of 142 subjects were included, 21 with CIS and 121 with RRMS-SPMS. The age of debut of those diagnosed with CIS was higher compared to subjects with MS (39 years vs. 33,94). The most frequent clinical form of debut in the CIS group was optic neuritis (47.6%), in the MS group it was myelitis (47.1%). Debut with optic neuritis was more frequently associated with CIS ($p=0.031$). The presence of periventricular ($p=0.002$), infratentorial ($p=0.004$) and spinal cord ($p=0.000$) lesions on MRI and a positive oligoclonal banding pattern (OCB) in CSF were more frequently associated with developing MS.

Conclusion: a later age of onset, and in the form of optic neuritis, the absence of infratentorial and spinal cord lesions on MRI, as well as a negative OCB pattern are associated with a lower risk of conversion to MS. The presence of gadolinium-enhancing lesions and a debut in the form of myelitis probably confer a higher risk of developing MS.

Key words: multiple sclerosis, CIS, risk factors

3. ABREVIATURAS

- **EM:** esclerosis múltiple
- **SNC:** sistema nervioso central
- **FME:** fármaco modificador de la enfermedad
- **SCA/CIS:** síndrome clínico aislado / clinically isolated syndrome
- **SRA/RIS:** síndrome radiológico aislado / radiologically isolated syndrome
- **RM:** resonancia magnética
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **EMRR:** esclerosis múltiple remitente recurrente
- **EMSP:** esclerosis múltiple secundariamente progresiva
- **EMPP:** esclerosis múltiple progresiva primaria
- **VEB:** virus de Epstein Barr
- **BOC:** bandas oligoclonales IgG

4. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica de etiología autoinmune que afecta exclusivamente al sistema nervioso central. Excluyendo los accidentes de tráfico y traumatismos, supone la causa neurológica más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes.

En esta patología suceden desde el inicio y de manera simultánea procesos inflamatorios y neurodegenerativos, si bien durante los primeros años predominan fenómenos inflamatorios de desmielinización y remielinización, y más tardíamente una fase neurodegenerativa, con importante gliosis y degeneración axonal irreversible [1]. Su etiología no está del todo establecida, aunque en la actualidad se reconocen una serie de factores de riesgo, tanto ambientales como genéticos, que predisponen a un individuo al desarrollo de EM.

Típicamente, se reconocen tres fenotipos de EM en función de su presentación clínica: remitente-recurrente (EMRR), secundariamente progresiva con o sin brotes (EMSP) y primaria progresiva (EMPP). Actualmente, también se incluye como fenotipo el síndrome clínico aislado (SCA), que constituye la presentación inicial de EM hasta en un 85% de los casos. El término síndrome radiológico aislado (SRA) es una entidad relativamente novedosa, referida a la presencia de lesiones típicas de EM en resonancia magnética (RM), sin sintomatología sugerente de desmielinización.

La actualización constante de los criterios diagnósticos, desde la primera definición de Jean Marie Charcot en 1868 [2], pasando por los criterios de Poser de 1994, hasta los actuales de McDonald revisados en 2017, ha permitido una mejora en la sensibilidad diagnóstica, permitiendo detectar de manera más precoz la enfermedad y, por tanto, reducir los tiempos de diagnóstico de EM desde el SCA. Su evolución natural y pronóstico son impredecibles, si bien podrían verse alterados por el inicio de los fármacos modificadores de la enfermedad (FME), ya que estos tratamientos han demostrado disminuir la progresión de discapacidad a largo plazo, actuando sobre el componente inflamatorio, predominante en las fases tempranas de la enfermedad [2].

4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tanto la incidencia como la prevalencia de esclerosis múltiple ha aumentado en los últimos años, probablemente debido al aumento de la disponibilidad y mejoría de las técnicas de imagen, el incremento de especialistas en esta área, las mejoras en el sistema de salud, y los cambios en los criterios diagnósticos de esta patología [3]. Según la 3ª edición del Atlas de EM de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en 2020, que representa el 87% de la población mundial, la prevalencia de EM en el mundo es de 36 personas cada 100.000 habitantes, lo que se traduce en 2,8 millones de personas con EM en

todo el mundo, un 30% más con respecto a 2013. En Europa, el número asciende a 133 personas por 100.000 habitantes, frente a 112 en América, donde el número se ha duplicado respecto a mediciones previas. En España, la prevalencia es de 120 personas por cada 100.000 habitantes, y la incidencia es de 4,2 casos nuevos anuales por 100.000 habitantes, lo que se traduce en aproximadamente 160 nuevos diagnósticos cada mes [4].

La edad de inicio de la clínica se sitúa en torno a 29 y 32 años en la forma remitente recurrente, siendo ligeramente más tardía, en torno a 35-39 años, en la forma primaria progresiva. En España, la media de edad al diagnóstico es de 32,1 años [4]. La EM afecta mayoritariamente a mujeres (69% de los casos en Europa) [5,6] debutando, además, en este sexo, a edades más tempranas. Clásicamente, el sexo masculino se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad [1].

4.2. ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La etiología es desconocida y multifactorial. Existe suficiente evidencia científica para concluir que influyen factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Un individuo genéticamente predispuesto, se expone a un estímulo exógeno (trigger) y/o endógeno, que activa una cascada autoinmune que tiene como resultado el daño de oligodendroglia, mielina, axones y neuronas [7].

4.2.1. Factores genéticos

Actualmente se conocen múltiples genes que predisponen genéticamente al desarrollo de esclerosis múltiple, principalmente los relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y moléculas HLA de clase II [7].

Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la enfermedad, relacionados con genes implicados en la función inmune, situados más frecuentemente en regiones reguladoras que codificantes [1]. La asociación más fuerte es con el haplotipo HLA DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, que serológicamente se asocia a DR15, y se abrevian como HLADR2 o HLADRB1. Este haplotipo multiplica por tres el riesgo de padecer EM y justifica el 30-60% de la etiología genética de la EM. Es el haplotipo que más se asocia con la enfermedad en el norte de Europa, así como en mestizos en América Latina [7]. Sin embargo, múltiples estudios realizados en España, América y África revelan que los cambios en la expresión de estos genes no son suficientes para explicar esta asociación [8].

Recientemente se han identificado más genes, no relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad, que podrían tener relación con la EM, como determinados polimorfismos en IL2RA y IL7RA que intervienen en la proliferación y supervivencia de los linfocitos T y B [7].

Así mismo, también se han descrito genes protectores frente al desarrollo de esclerosis múltiple, como el HLADRB1.11 y HLA-B 4402.

Todas estas variantes explican alrededor de un 20-30% del componente genético, por lo que el resto probablemente dependa de factores epigenéticos, interacciones gen-gen e interacciones gen-ambiente. Los estudios realizados en sujetos con EM progresiva primaria no han detectado otras alteraciones genéticas diferentes [9]

En cuanto a la herencia familiar, el riesgo de padecer EM cuando ambos padres están afectados es del 30%, aumentando también el riesgo de desarrollarla a edades más tempranas. Cuando sólo uno de los progenitores está afectado, el riesgo baja considerablemente (2-5%), siendo mayor si la afectación es materna. Así mismo, la concordancia entre gemelos es del 26,7% en el caso de que sean monocigotos frente al 3,5% en dicigotos [7].

4.2.2. Factores ambientales

4.2.2.1. Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo conocido para padecer EM, con una evidente relación dosis respuesta, de tal forma que un mayor índice paquetes/año se asocia con un mayor riesgo, estimándose un aumento del riesgo del 57% en fumadores activos, 36% en antiguos fumadores y hasta un 12% en fumadores pasivos. En individuos diagnosticados de SCA, aquellos que fuman tienen mayor riesgo de presentar un nuevo brote y de una conversión precoz a EM. Así mismo, fumar de manera activa también se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad [10].

El tabaco contiene una gran cantidad de radicales libres, los cuales se relacionan con un aumento del estrés oxidativo a nivel celular, citoquinas y marcadores proinflamatorios como la proteína C reactiva, lo que contribuye a un estado permanente de autoinflamación. Se asocia, además, a niveles altos de óxido nítrico (NO), que induce daño mitocondrial, necrosis de oligodendrocitos y degeneración axonal. Por su parte, el monóxido de carbono (CO) se relaciona con degeneración de la mielina y necrosis neuronal [11]

Se ha comprobado que fumar también influye en las características lesionales objetivables en la resonancia magnética (RM). Así, los individuos que fuman presentan con mayor frecuencia más lesiones captantes de gadolinio y de mayor volumen, así como una mayor atrofia cerebral [10]

Diversos estudios han demostrado, además, que el tabaco aumenta el riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes

frente a los fármacos modificadores de la enfermedad, como el Natalizumab y el Interferon β , así como de padecer otras enfermedades autoinmunes [12].

El efecto deletéreo del tabaco depende de la predisposición genética del individuo, confiriendo un riesgo notablemente mayor de padecer EM en aquellos individuos que presenten variables genéticas patogénicas [12].

4.2.2.2. *Alcohol y cafeína*

El efecto del alcohol sobre esta patología es controvertido y se ha descrito tanto un potencial efecto protector como perjudicial (13)[13]. El consumo de pequeñas cantidades de alcohol se ha relacionado con una atenuación de la respuesta inmune innata y una disminución de la producción de interleucina 21, retrasando la progresión de discapacidad y la evolución hacia formas crónicas. Se calcula que el consumo leve-moderado de alcohol podría disminuir hasta en un 20% el riesgo de padecer EM, frente a los no consumidores [13]. Además, su consumo también se ha asociado con una atenuación del efecto nocivo del tabaco sobre la enfermedad (15). Sin embargo, su consumo elevado, se ha relacionado con un menor grosor retiniano medido por tomografía de coherencia óptica (OCT), equivalente a un menor volumen cerebral [14].

[15]

La cafeína también podría tener un posible papel antiinflamatorio, relacionándose su consumo con un menor riesgo de desarrollo de EM, y de progresión de discapacidad en sujetos afectados por la enfermedad [10]

4.2.2.3. *Infecciones*

Son múltiples los virus que se han relacionado con el desarrollo de EM, principalmente la familia Herpesvirus, dentro de los cuales destaca el virus de Epstein Barr (VEB). El VEB es un virus ADN con gran tropismo por los linfocitos B, y que se asocia al desarrollo de múltiples enfermedades, incluyendo enfermedades autoinmunes y cáncer [15]. Este virus posee una serie de características que le permiten permanecer latente en las células B de memoria sin causar sintomatología.

La relación del VEB (HHV-4) con la EM ha sido evaluada en diferentes estudios. Existe evidencia de la relación del VEB y la EM, aunque en la actualidad no es posible establecer de manera definitiva una relación de causalidad directa. Son múltiples las hipótesis que se han planteado sobre su relación con la EM. Una de ellas se basa en la producción de anticuerpos por parte de

linfocitos B infectados autorreactivos, que estimularían a los linfocitos T inhibiendo su apoptosis, contribuyendo así a un estado proinflamatorio. También se ha relacionado esta infección con la aparición de un error en el reconocimiento de la α B-crystallin, una proteína de choque térmico (HSP) presente en células linfoides y también en los oligodendrocitos, que desencadenaría la aparición de inflamación y desmielinización. [16]. Otras hipótesis incluyen teorías de mimetismo molecular entre el virus y epítomos de la mielina, y citotoxicidad mediada por el sistema de complemento [17]

En un artículo de la revista Science publicado en enero de 2022, se estudió la seroprevalencia de VEB en muestras sanguíneas tomadas cada dos años a más de diez millones de reclutas estadounidenses y se analizó la serología de Epstein-Bar de los reclutas en el momento de la primera muestra, así como la posible relación entre la infección por el virus y la aparición de la esclerosis múltiple durante el periodo de servicio activo. Se documentaron 955 casos de EM y se compararon aleatoriamente cada uno de ellos con dos individuos de características similares, pero sin EM. Se documentaron entonces 801 casos, de los cuales únicamente uno tenía serología negativa para EBV. En este estudio, además, se midieron niveles séricos de la cadena ligera de neurofilamentos, que solo se vieron aumentados tras la infección de EBV y no tras CMV [16].

Sin embargo, la alta seropositividad del virus en la población y la baja incidencia de EM hace pensar que es necesaria la presencia de factores adicionales para que se desarrolle la enfermedad.

4.2.2.4. *Latitud y vitamina D*

Estudios ecológicos realizados sobre migraciones en masa tras la segunda Guerra Mundial han objetivado que el riesgo de padecer EM se adquiere del lugar donde se ha vivido antes de los 15 años. Por tanto, si una persona emigra antes de cumplir 15 años, adquirirá el riesgo de la zona a donde emigra, mientras que alguien que emigra después, mantendrá el riesgo del lugar donde creció.

Desde que se tienen registros de pacientes, la prevalencia de EM siempre ha sido mayor en regiones del hemisferio norte, si bien en la actualidad se está observando un aumento de la prevalencia en regiones de América Latina.

La incidencia de EM presenta un gradiente latitudinal, aumentando con la distancia respecto al ecuador, y que podría estar relacionado con un déficit de vitamina D. Se ha relacionado

una menor exposición a luz ultravioleta y una menor síntesis de vitamina D durante la infancia, con un mayor riesgo de desmielinización, debido a la relación de la vitamina D3 con la regulación de la expresión de osteopontina y moléculas HLA, en concreto HLA-DRB*1501 [7].

Sin embargo, el efecto terapéutico de la exposición a luz ultravioleta y el aporte de vitamina D en los pacientes con EM aún no está esclarecido. Niveles altos de vitamina D se asocian con un menor daño axonal, confirmado mediante la determinación de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en LCR (NfL) [12].

4.2.2.5. *Otros factores*

La obesidad infantil y durante la adolescencia, principalmente en niñas, se asocia con un mayor riesgo de EM de inicio pediátrico. Esto podría explicarse por interacciones con genes del complejo HLA y el estado proinflamatorio inducido por la obesidad, incrementando mediadores inflamatorios y disminuyendo la función de linfocitos T reguladores, así como la biodisponibilidad de la vitamina D. La obesidad ha sido relacionada también con una menor respuesta inmune frente al virus de Epstein Barr [12].

Múltiples estudios han observado el papel protector del embarazo sobre la enfermedad [18]. Los estrógenos intervienen en la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos TH2, que inhibe la respuesta TH1, lo que induce una menor actividad de la enfermedad. Estos efectos desaparecen después del parto, y es por ello, por lo que se puede producir un incremento de la actividad de la enfermedad en este periodo [19]

4.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.3.1. Criterios de McDonald y pruebas complementarias

El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa en la demostración de la afectación de dos o más áreas del sistema nervioso central (diseminación en espacio (DE)) en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad (diseminación en tiempo (DT)). La Tomografía Axial Computarizada (TAC) tiene baja sensibilidad para detectar las lesiones típicas de EM [9] y por ello, la introducción de la RM supuso un gran avance en el diagnóstico de estos pacientes, considerándose como parte de los criterios diagnósticos a partir de 2001 (criterios de McDonald). A lo largo de los años (2005, 2010 y 2017) se han llevado a cabo diferentes revisiones para aumentar la sensibilidad de dichos criterios en el diagnóstico. La **Figura 1** representa los criterios actuales que se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad.

Presentación clínica	Criterios adicionales necesarios
Dos o más brotes con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones en RM o evidencia de una lesión con evidencia de un brote en el pasado (DE y DT)	Ninguno
Dos o más brotes, evidencia clínica objetiva de una lesión (DT pero no DE)	DE por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o una nueva lesión en RM
SCA: Un brote, pero evidencia de dos o más lesiones (DE pero no DT)	DT demostrada por nuevo brote o por RM (lesiones que captan contraste y otras que no / lesiones nuevas) o demostración de BOC en LCR
Un brote con evidencia clínica objetiva de una sola localización (no DE ni DT)	Demostrar DE por la presencia de un nuevo brote en otra localización o por RM Demostrar DT por la presencia de un nuevo brote, o por RM o demostración de BOC en LCR
Curso insidioso sin brotes → EMPP	Evolución de 1 año y al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de al menos 1 lesión hiperintensa en T2 en un área característica - Presencia de al menos dos lesiones medulares en T2 - BOC en LCR

Figura 1: Criterios diagnósticos de McDonald 2017 [20,21]

Los criterios de McDonald no se utilizan para diferenciar la EM de otras enfermedades, sino para predecir el riesgo de evolución a EM una vez se presenta un primer brote, y, por tanto, deben aplicarse una vez se haya descartado otras etiologías [20,22].

La demostración de DE se basa en la presencia de más de una lesión en secuencia T2 en al menos dos de las siguientes áreas: corticoyuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal. Las lesiones en el nervio óptico no se tienen en cuenta en el establecimiento de la diseminación en espacio.

La DT se demuestra con la presencia simultánea de lesiones con y sin realce de contraste en una misma RM o con la aparición de una nueva lesión captante o no, en una RM respecto a una RM previa [21].

El estudio del LCR es otro pilar fundamental en el diagnóstico de EM. Más de un 90% de los sujetos con EM presentan un aumento de la síntesis intratecal de IgG en LCR, medible tanto de forma cuantitativa (índice de Tibbling y Link) como cualitativa. El índice de Tibbling y Link se calcula mediante el cociente entre los valores de IgG en LCR y suero, dividido entre el cociente de albumina en LCR y el suero. Se considera patológico $>0,7$, y no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad [21].

La determinación cualitativa se realiza mediante isoelectroenfoque y se basa en demostrar la presencia de dos o más bandas de IgG en LCR. Existen varios patrones de bandas. Se consideran positivos aquellos en los que se encuentra únicamente BOC en el LCR, lo que indica una respuesta intratecal aislada, y el patrón “mayor que”, que se caracteriza por la presencia de BOC en suero y LCR, pero con bandas adicionales en este último. La presencia de un patrón de BOC idéntico en suero y LCR (patrón “en espejo”), no se considera sugerente de síntesis intratecal de IG y, por tanto, no se acepta como positivo [23].

Cuando se inicia tratamiento con corticoides, la síntesis intratecal de IgG disminuye, pero el patrón de bandas se mantiene constante.

Otras pruebas complementarias útiles en el diagnóstico de EM son los potenciales evocados (visuales, auditivos y somatosensoriales). Generalmente se utilizan para detectar lesiones subclínicas o no detectables fácilmente con la RM, como en el caso de las lesiones en el nervio óptico.

En el caso de afectación de nervio óptico, también es útil la tomografía de coherencia óptica (OCT), que típicamente demuestra una asimetría en el grosor de la capa de fibras nerviosas y/o de células ganglionares y capa plexiforme interna [21].

4.3.2. Formas clínicas

Clásicamente, se han distinguido 4 fenotipos de EM en función de la forma de instauración y/o resolución: remitente-recurrente (EMRR), secundariamente progresiva con o sin brotes (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva con brotes (EMPR). Tras la revisión en 2013 del Grupo de Estudio de los Fenotipos de la EM, cambiaron algunos aspectos, en tanto, que desaparece el fenotipo de EM progresiva con brotes, y se añade el concepto de SCA [21].

Además, se incluyen como factores modificadores de los distintos fenotipos, la presencia de actividad y de progresión. Se considera brote a la aparición, reaparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos que persisten durante más de 24h, en ausencia de infección y fiebre. Se habla de progresión, aplicable en el caso de fenotipos progresivos [21] cuando se produce un aumento de la discapacidad en ausencia de brotes, sin recuperación o retorno al estado basal. En clínica,

para ello, se utiliza la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), considerándose como empeoramiento neurológico al incremento en al menos 1 punto en pacientes con EDSS entre 0 y 5,5 o de al menos 0,5 puntos en pacientes con EDSS ≥ 6 [24]. Cuando el aumento de discapacidad se produce por una mala recuperación de un brote grave o es debida a varios brotes, se prefiere utilizar el término empeoramiento (y no progresión) [21]. La estabilidad, definida como ausencia de brotes, ausencia de progresión de discapacidad y ausencia de actividad en RM (no lesiones nuevas, ni aumento de previas, ni captación de gadolinio), recibe el nombre de NEDA (“no evidencia de actividad”) [25].

[En un 85% de los pacientes, la forma de presentación de la EM es el síndrome clínico aislado, el cual suele presentarse en forma de mielitis aguda (46%), neuritis óptica (21%), síndrome troncoencefálico (10-15%) y localización polirregional (23%) [22, 26].

En cuanto a la sintomatología del brote, la neuritis óptica se presenta como una pérdida de visión monocular progresiva, que se acompaña de dolor retroocular y suele asociarse a un escotoma central, discromatopsia y defecto pupilar aferente. Su pronóstico es bueno, y en dos tercios de los casos es retrobulbar.

La mielitis aguda puede ser parcial o compleja y acompañarse de síntomas sensitivos, que son los más frecuentes, disautonómicos y menos frecuentemente síntomas piramidales, los cuales se asocian a un peor pronóstico. El síndrome troncoencefálico se suele presentar en forma de oftalmoplejía internuclear. Además, puede asociar trastornos del equilibrio, trastornos sensitivos faciales y afectación de movimientos oculares, en función de la topografía lesional [21].

4.3.2.1. *Síndrome clínico aislado*

Se define como un episodio clínico aislado en el tiempo (monofásico), que se desarrolla de forma aguda o subaguda, de al menos 24 h de duración, con o sin recuperación, y en ausencia de infección, en el que se demuestran hallazgos objetivos que reflejan un evento inflamatorio desmielinizante focal o multifocal en el SNC [27].

Si el paciente cumple posteriormente los criterios diagnósticos de McDonald y es diagnosticado de esclerosis múltiple, el síndrome clínico aislado constituye su primer brote.

Aproximadamente, la tasa de conversión de SCA a EM es de un 16% en el primer año tras el brote, y de un 60% después de dos años de seguimiento, si bien alrededor de un 20% de los pacientes con SCA y lesiones en RM no desarrollan EM hasta 20 años después del cuadro inicial. Un mayor número de lesiones en RM, la presencia de bandas oligoclonales positivas, y en concreto las

bandas lípido específicas (BOCM-LE), la elevación de biomarcadores como NfLs y de proteína chitinasa 3-like 1 (CHI3L1) se correlacionan con un mayor riesgo de progresión a EM [26,28].

4.3.2.2. *Esclerosis múltiple remitente-recurrente*

Es la forma más común de EM (85%). Se caracteriza por la alternancia de brotes con periodos de estabilización/recuperación. Tras los brotes, pueden o no persistir secuelas, dependiendo de la regeneración nerviosa [29].

4.3.2.3. *Esclerosis múltiple secundaria progresiva*

Es el tipo de peor pronóstico. Es considerada una evolución de EMRR. Alrededor de un 50-70% de los pacientes con EMRR evolucionan a EMSP al cabo de 10-15 años. Se define como una progresión de la discapacidad, confirmada durante al menos tres meses en ausencia de brotes, de al menos 1 punto en la escala EDSS en pacientes con EDSS $\leq 5,5$ o de 0,5 en pacientes con EDSS ≥ 6 , y EDSS de al menos 4 con al menos 2 puntos de EDSS correspondientes al sistema funcional piramidal [24,30].

4.3.2.4. *Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)*

Supone alrededor de un 10% de los casos. Se caracteriza por un empeoramiento progresivo tanto a nivel neurológico como a nivel de discapacidad desde su inicio, en ausencia de periodos de remisión o mejoría, que puede acompañarse o no de recaídas en forma de brotes [7]. Es la forma más frecuente de la enfermedad si se inicia después de los 40 años.

4.3.2.5. *Síndrome radiológico aislado*

Es una entidad caracterizada por la presencia de lesiones típicas de EM en RM, en ausencia de síntomas sugestivos de brote o deterioro neurológico [31].

En 2017, el Consenso Europeo de Imagenología por Resonancia Magnética en EM (MAGNIM) establece sus criterios diagnósticos, basándose en la presencia de al menos una lesión hiperintensa en T2 en al menos 2 de las siguientes áreas: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial y medular. La disposición perivenular de la lesión y afectación del cuerpo calloso son también característicos. Para establecer el diagnóstico de SRA, los hallazgos en resonancia no se deben explicar por el efecto de ninguna sustancia o condición médica de etiología vascular, infecciosa o post-traumática [31].

Las lesiones a nivel medular e infratentoriales se asocian con un alto riesgo de conversión a EM, aproximadamente un 56%, así como el debut a una edad temprana y el sexo masculino [32]. La conversión de SCA a EM es más probable en aquellos individuos que cumplen criterios de SRA.

Aproximadamente un 30% de los SRA, 5 años después de su diagnóstico, desarrollan algún síntoma relacionado con la desmielinización, cumpliendo, por tanto, criterios diagnósticos de EM, y cerca de dos tercios, aumentan el número de lesiones en la RM [33].

5. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir las características principales de la población afectada por SCA y EMRR-EMSP en el primer brote clínico de la enfermedad, así como evaluar factores de riesgo y protectores de conversión a EM en el primer brote clínico.

6. METODOLOGÍA

6.1. RECOGIDA DE PACIENTES

Se revisó retrospectivamente la historia clínica de todos los pacientes en seguimiento durante 2021 en una de las agendas de consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los criterios de esclerosis múltiple de McDonald de 2017. Aquellos pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de esclerosis múltiple, pero habían presentado un cuadro clínico compatible con un único brote de enfermedad desmielinizante, una vez excluidas otras posibles causas, fueron etiquetados de SCA. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de SCA o EMRR-EMSP con debut clínico posterior al año 2000 (incluido). Se excluyeron los pacientes diagnosticados de patología desmielinizante con debut clínico previo al año 2000, aquellos diagnosticados de formas primarias progresivas o patología del espectro de la neuromielitis óptica y aquellos pacientes diagnosticados en otros centros que actualmente se encontraban en seguimiento en nuestro hospital por cambio de domicilio. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética local de Cantabria (Código de aprobación 2021.377).

Se recogieron datos referentes a las siguientes variables: edad al diagnóstico del primer brote clínico documentado, edad actual, sexo, antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes, antecedentes familiares de enfermedades desmielinizantes y otras enfermedades autoinmunes, consumo de tabaco, alcohol u otras drogas en el momento del diagnóstico del primer brote clínico documentado, topografía del primer brote clínico documentado y recuperación del brote, características de la RM cerebral (y medular si disponible) al diagnóstico (localización de las lesiones y presencia de lesiones captantes de contraste), presencia de bandas oligoclonales positivas en LCR, alteración de los potenciales evocados visuales, niveles de vitamina D y serología del virus Epstein-Barr.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico de los datos obtenidos mediante el programa SPSS, tanto del grupo total de individuos como de los subgrupos SCA y EM. Todas las variables cuantitativas seguían una distribución normal (de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov) salvo la variable “edad al diagnóstico” en el grupo total de pacientes incluidos. Los resultados del análisis descriptivo de las variables cuantitativas se expresaron mediante una medida de tendencia central (media) y una de dispersión (desviación media) y las variables

cualitativas mediante número absoluto (n) y porcentaje (%). Para la comparación de variables cuantitativas se empleó la prueba T de Student (para variables independientes o relacionadas según correspondiese) y para la comparación de variables cualitativas se ha realizado el test de Chi^2 (o test exacto de Fisher según correspondiese). Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2000-2021), se ha recogido información de un total de 142 pacientes, de los cuales 21 pertenecen al grupo SCA (14,7%) y 121 fueron diagnosticados de EM bien en el primer brote clínico o durante el seguimiento (85,3%).

7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES MÉDICOS EN EL PRIMER BROTE CLÍNICO

La media de edad actual del total de pacientes incluidos en el estudio fue de 43,68 años (desviación media 11,05). La media de edad al diagnóstico fue de 33,94 años (desviación media 10,41). En el grupo de pacientes con EM, la edad media al diagnóstico fue de 33,07 (desviación media 10,26), frente a 39,00 años (desviación media 10,05) en el grupo de pacientes con SCA. En cuanto al tiempo de seguimiento, los pacientes con SCA presentaban una media de seguimiento de 5,33 años (desviación media 4,45), y aquellos diagnosticados con EM, de 10,45 años (desviación media 5,96).

En la **Tabla 2** se presenta la comparación de la edad actual, edad al diagnóstico y tiempo de seguimiento entre los pacientes con SCA y EM, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico, más tardía en los pacientes con SCA ($p=0,015$), y en el tiempo de seguimiento, mayor en el grupo de los afectados por EM ($p=0,000$).

	TOTAL	SCA (n=21)	EM(n=121)	p¶
Edad actual, años, media (DE)	43,68 (11,05)	44,33 (8,99)	43,57 (11,40)	0,771*
Edad al diagnóstico, años, media (DE)	33,94 (10,41)	39 (10,05)	33,07 (10,26)	0,015*
Tiempo de seguimiento, años, media (DE)	9,74 (6,04)	5,33 (4,45)	10,5 (5,96)	0,000**

¶ Comparación entre SCA y EM
* t de Student para muestras independientes.
** Prueba U de Mann -Whitney

Tabla 1: Características demográficas y antecedentes médicos

Sexo

Del total de la muestra, 100 eran mujeres (70,4%), y 42 hombres (29,6%). La **Figura 2** representa la distribución por sexo de los pacientes por cuadro clínico (SCA y EM), observándose en ambos grupos un claro predominio del sexo femenino.

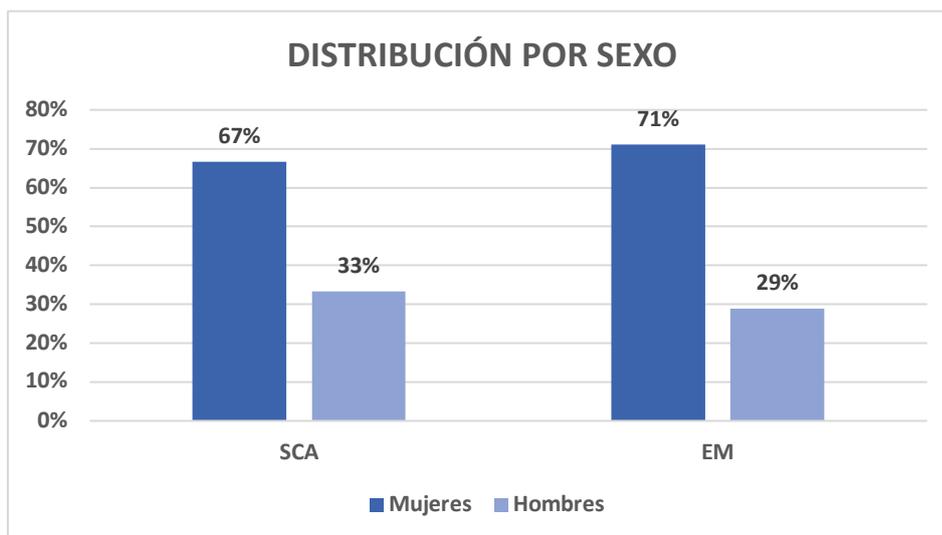


Figura 2: Distribución por sexo

Consumo de tóxicos

En cuanto al consumo de tóxicos, 58 sujetos (40,8%) eran fumadores activos, 9 (6,3%) exfumadores, 1 (0,7%) consumidor habitual de alcohol, y 2 (1,4%) consumidores o exconsumidores de drogas (LSD y cannabis). La distribución en los sujetos con SCA y EM está representada en la **Figura 3**, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupos.

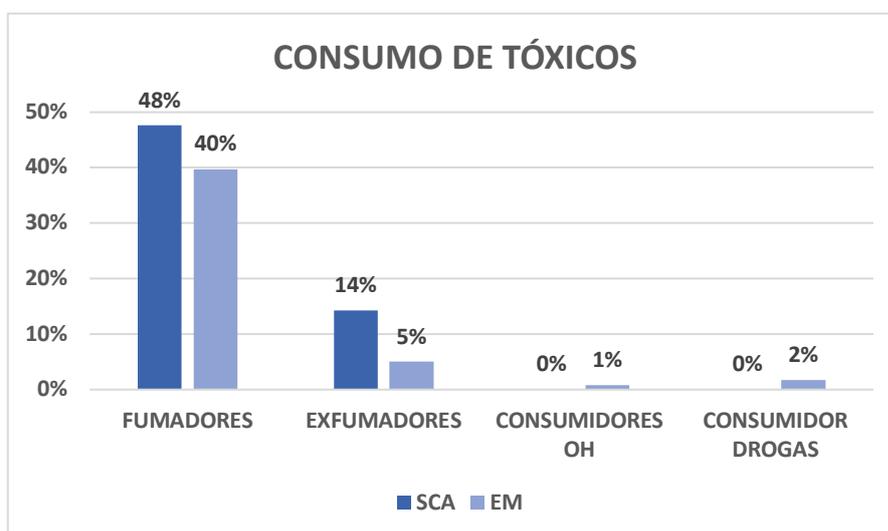


Figura 3: Distribución por consumo de tóxicos

Antecedentes personales y familiares de patología autoinmune y desmielinizante

21 pacientes (14,8%) presentaban antecedentes personales de otra enfermedad autoinmune, 7 (4,9%) presentaban algún familiar con otra patología autoinmune, y 13 (9,2%), presentaban antecedentes familiares de

enfermedad desmielinizante. En la **Figura 4**, se resumen los resultados obtenidos en los diferentes grupos de pacientes, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas.

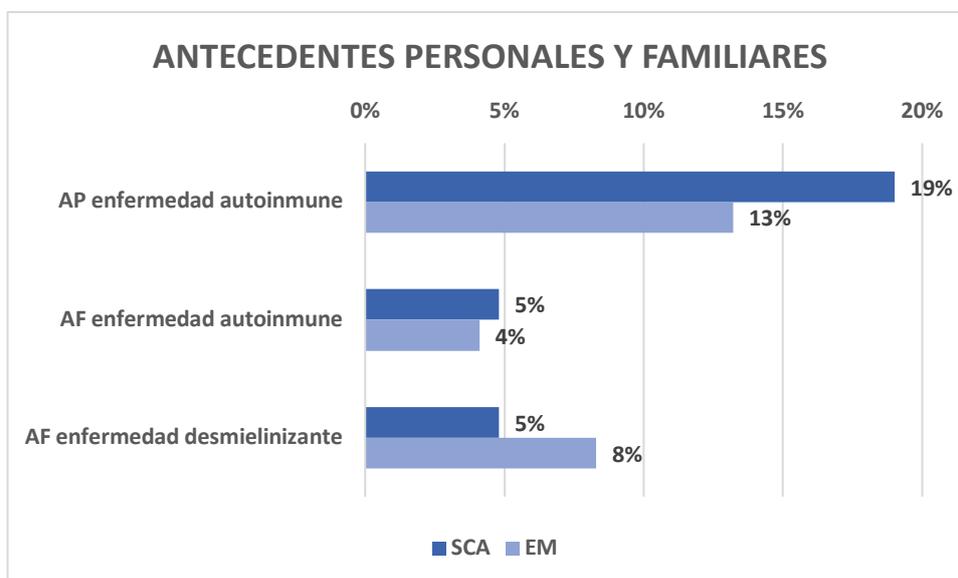


Figura 4: Distribución según antecedentes personales y familiares de otras enfermedades

7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PRIMER BROTE

Topografía del brote y recuperación tras el mismo

En los pacientes con SCA, la localización más frecuentemente afectada fue el nervio óptico, seguida de la médula espinal, tronco del encéfalo y otras localizaciones. Ninguno de los sujetos de este grupo presentó clínica de afectación cerebelosa ni polirregional. En cuanto a la recuperación tras el brote, 9 (42,9%) pacientes se recuperaron *ad integrum*, frente a 12 (57,1%) que presentaron algún tipo de secuela.

En el grupo EM, el área más frecuentemente afectada fue la medular, seguida del nervio óptico, tronco del encéfalo, polirregional, otras localizaciones y cerebelo. 41 sujetos (33,9%) de este grupo retornaron completamente a su estado basal, frente a 80 (66,1%), en los que la recuperación fue incompleta.

En la **Figura 5**, se recoge la comparación entre ambos grupos en cuanto a la topografía lesional. Se ha objetivado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la afectación del nervio óptico ($p=0,031$), a favor de una mayor frecuencia en los sujetos con SCA. No se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de individuos que debutan con un síndrome medular en el grupo SCA vs EM ($p=0,154$) ni tampoco en las otras topografías estudiadas.

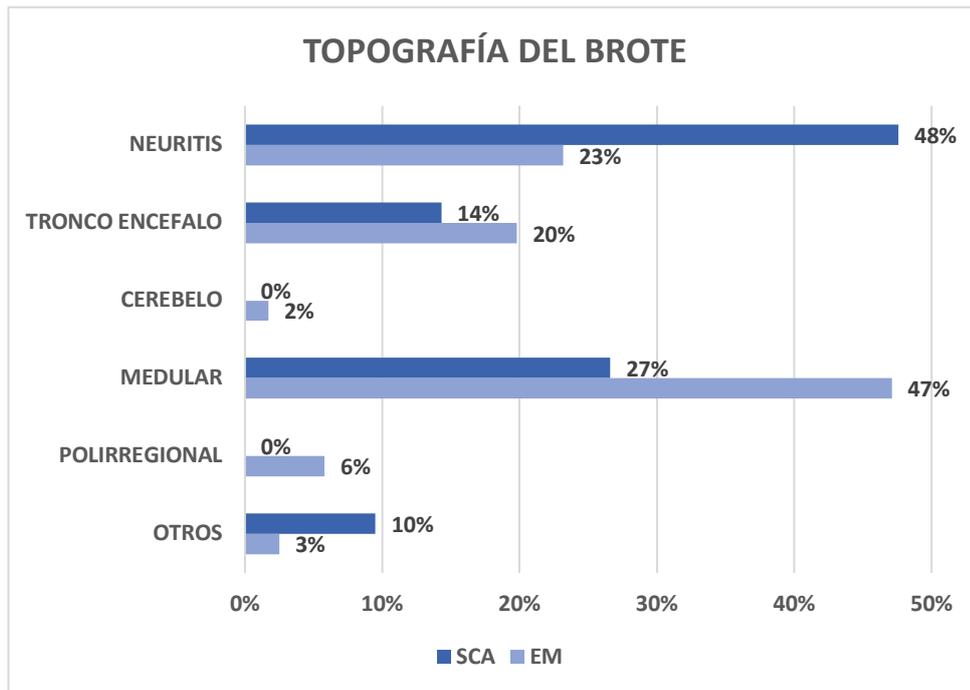


Figura 5: Topografía clínica del primer brote

7.3. HALLAZGOS EN RMN EN EL PRIMER BROTE CLÍNICO

Como consideración previa, se ha de tener en cuenta la ausencia de realización de RM medular en 19 pacientes al diagnóstico, y, por tanto, solo se ha valorado la presencia de lesiones medulares en 123 sujetos. La **Figura 6** representa las diferencias en cuanto a lesiones halladas en RM en los grupos de comparación.

En cuanto a la topografía lesional, la región supratentorial fue el área donde se encontraron un mayor número de lesiones en sujetos con SCA (81% de los individuos incluidos), destacando dentro de esta localización la afectación periventricular en el 47,6% de los pacientes, yuxtacortical en el 14,3% y del cuerpo caloso, también en el 14,3%. Le siguen en frecuencia la afectación medular (19%), infratentorial (19%) y del nervio óptico (14,3%). 6 pacientes de este grupo (28,6%), presentaban, además, lesiones captantes de gadolinio.

En el grupo de pacientes con EM, por orden de frecuencia, la localización de las lesiones fue la siguiente: supratentorial en 107 sujetos (88,4%), con afectación periventricular en 98 (81%), del cuerpo caloso en 29 (24%) yuxtacortical en 28 (23,1%), medular en 79 (73,8%), infratentorial en 64 (52,9%), y del nervio óptico en 6 (5%). En este grupo, 65 sujetos (53,7%), presentaban captación de contraste en alguna de las lesiones encontradas.

Al comparar ambos grupos, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en las lesiones localizadas a nivel periventricular ($p=0,002$), infratentorial ($p=0,004$), y medular ($p=0,000$), todas ellas más frecuentes en sujetos con EM. En cuanto a la captación de contraste por parte de las lesiones,

no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas (53,7% en EM vs 28,6% en SCA p=0,057).

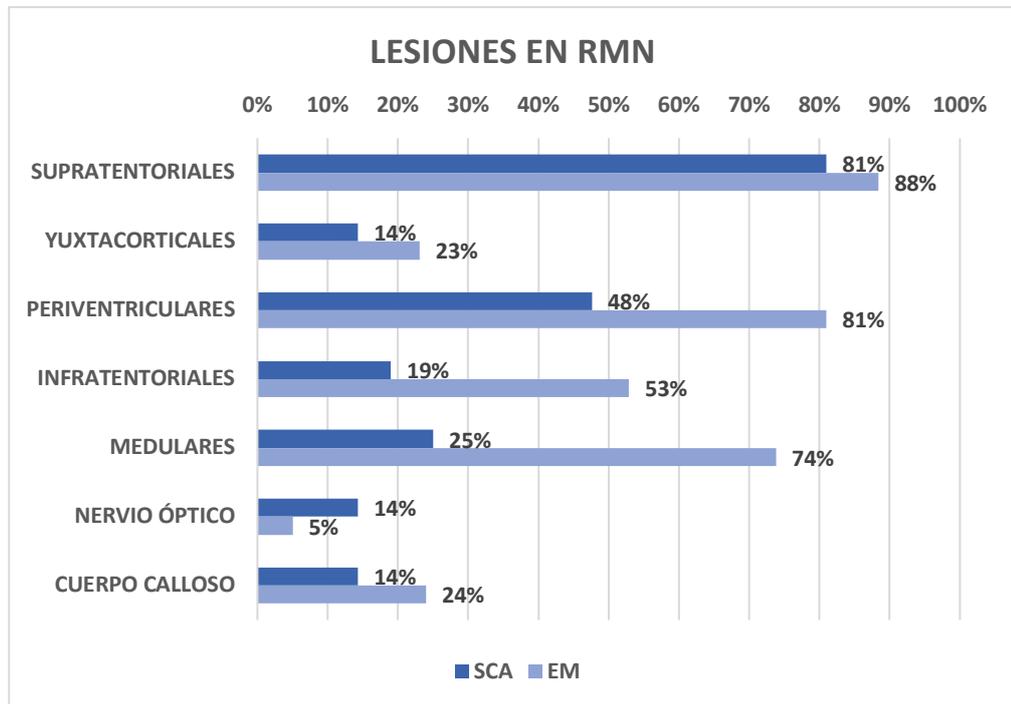


Figura 6: Localización de las lesiones en RM

7.4. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Bandas oligoclonales IgG

Solo constaba información de 130 pacientes, 16 sujetos con SCA y 114 con EM. En la **Figura 7**, se representa la presencia de bandas oligoclonales en LCR en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de sujetos con EM (p=0,000).

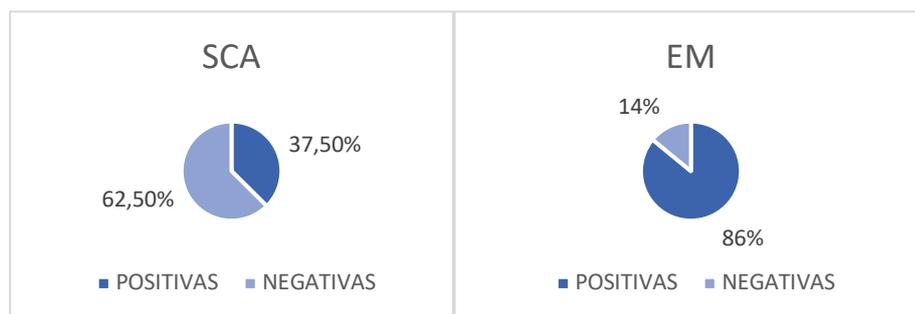


Figura 7: Presencia de bandas oligoclonales IgG en LCR

Potenciales evocados visuales

De los 113 sujetos de los que se disponía información, el porcentaje de pacientes con potenciales visuales alterados en ambos grupos no fue

significativamente distinto, 9 sujetos (45%) con SCA y 47 (50,5%) del grupo con EM.

Potenciales evocados somatosensoriales

Únicamente se realizaron en 56 sujetos, 9 con SCA, y 47 con EM. En el grupo de sujetos con SCA, se registraron alteraciones en 5 pacientes (55,6%) frente a 21 individuos (44,7%) en el caso del grupo de sujetos con EM, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupos.

Serología de virus Epstein Barr (VEB)

La seroprevalencia del virus de Epstein Barr fue registrada en 106 sujetos, resultando semejante en ambos grupos. 15 sujetos del grupo SCA (93,8%) y 83 (92,2%), del grupo EM, presentaban anticuerpos frente al VEB.

Niveles de Vitamina D

Únicamente se registraron los niveles de vitamina D en 49 sujetos, 12 pertenecientes al grupo SCA, y 37, al grupo de EM. En el grupo de sujetos con SCA, 7 pacientes (58,3%) presentaron niveles por debajo de lo normal frente a 21 (56,8%) en el grupo de EM, no apreciándose diferencias significativas.

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos analizado un total de 142 sujetos seguidos desde el año 2001 hasta 2021. Nuestro objetivo era encontrar características diferenciales y potenciales factores de riesgo entre aquellos sujetos ya diagnosticados de EM, en el momento de su primer brote comparado con aquellos que han sufrido un SCA y no han evolucionado a EM. Para ello, comparamos variables tanto clínicas como epidemiológicas. Los criterios que hemos utilizado son los de McDonald actualizados en 2017, que han demostrado una reducción de aproximadamente 82% en el tiempo de medio de inicio de farmacoterapia, con respecto a criterios previos, en concreto los criterios de Poser [2].

Cuando un paciente sufre un SCA, son muchas las dudas que surgen acerca su pronóstico y el inicio de tratamiento para intentar prevenir el desarrollo de EM y el desarrollo de discapacidad [26]. Actualmente, se ha observado que un inicio precoz de tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad se asocia con un menor grado de progresión de discapacidad [2].

Los resultados de esta serie confirman el predominio femenino que describe la literatura clásica. Con respecto a la edad de debut, un inicio más temprano de la clínica se asocia con un mayor riesgo de progresión a EM [34,35], lo que se confirma en nuestro estudio, en el cual los pacientes con SCA debutan 5,94 años más tarde que los diagnosticados de EM.

Analizando el consumo de tóxicos, hemos observado un elevado porcentaje de fumadores, que supera el consumo a nivel de comunidad autónoma y país. En la muestra, 40,8% eran fumadores activos en el momento del diagnóstico, frente a un 19%, en población general mayor de 15 años en Cantabria, siendo ligeramente mayor en hombres (20%) que en mujeres (18%) [36].

Los resultados de nuestro estudio coinciden con la literatura en cuanto a la distribución por diagnósticos. En nuestro análisis, aproximadamente un 50% de los sujetos con SCA presentaron una neuritis óptica, frente a los diagnosticados de EM, en los que la forma más frecuente de primer brote clínico fue la afectación medular. La presentación polirregional no se ha asociado con un mayor riesgo de conversión a EM, lo que ha sido objeto de estudio en diferentes revisiones y es bastante controvertido, pues se han obtenido datos que la relacionan con un mayor riesgo de progresión a EM y otros en los que no se asocia a mal pronóstico [26,37].

Típicamente, la neuritis óptica ha sido descrita como la presentación más frecuente de SCA, y, por tanto, de mejor pronóstico de cara a la no conversión en EM, comparado con la afectación de otras localizaciones [34]. Así mismo, es más frecuente en estos pacientes encontrarnos con un patrón negativo de bandas y menor número de lesiones en RM [38]. En

función, de las lesiones en RM, el riesgo de conversión será mayor o menor, si bien es cierto, que en aquellos individuos que debutan con una neuritis óptica y presentan además otras lesiones en RM, su pronóstico se iguala a los que han presentado el SCA en otras localizaciones [39]. Miller et al. describieron que la neuritis óptica se asociaba a un menor riesgo de desarrollar EM que el resto de SCA [26].

En nuestra serie, hemos podido demostrar que un debut en forma de neuritis óptica se asocia con más frecuencia con un SCA, pero no que el debut con una mielitis se relacione con el desarrollo de EM.

Se ha demostrado que el número de lesiones iniciales en RM predice futuros ataques y el desarrollo de discapacidad en pacientes con SCA [40]. En cuanto a la presencia y localización de lesiones en RM en nuestra serie, la afectación periventricular, infratentorial y medular en la primera RM tras el primer brote clínico, se asoció con el desarrollo de EM. Miller et al. describieron que la presencia de al menos una lesión infratentorial al debut del SCA se asocia con un mayor riesgo de conversión a EM, siendo significativamente mayor en aquellos con lesiones a nivel del tronco del encéfalo que en cerebelo [37].

Con respecto a la presencia de lesiones captantes de gadolinio, no hemos podido demostrar una diferencia significativa en ambos grupos, lo que, probablemente se debe al limitado número de pacientes incluido en la muestra, puesto que se aproxima mucho al grado de significación estadística.

La combinación de RM y positividad de bandas oligoclonales en LCR constituyen uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico de SCA. En nuestros resultados, 86% de los diagnosticados de EM presentaron bandas en su primer brote clínico, frente a un 37% en los afectados por un SCA.

Ambas, bandas y lesiones en RM, se han asociado de manera independiente con un mayor riesgo de conversión a EM. Según el estudio de López-Gómez et al., aquellos sujetos con bandas positivas y más de dos lesiones en RM tienen aproximadamente 22 veces más de probabilidad de conversión a EM [28]. En pacientes sin lesiones en RM, la positividad de BOC aumenta el riesgo de conversión a EM del 4% al 23% [37].

Al estudiar la seroprevalencia frente al VEB, nuestros resultados concuerdan con la prevalencia a nivel poblacional, aproximadamente un 90%, similar en ambos grupos, y que, por tanto, nos impide relacionar la infección previa con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Limitaciones

En primer lugar, el tiempo de seguimiento entre los pacientes diagnosticados de SCA y EM difirió significativamente, lo que puede suponer un sesgo, ya que si bien la mayor parte de los pacientes con SCA convierten a EM en los primeros años de seguimiento, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes que convierten más tardíamente, tal y como evidenció Chard et al. en el seguimiento de dos cohortes de pacientes con SCA, en las que un 15% de los individuos convertían a EM entre el año 6 y 20 de seguimiento [41].

Por otro lado, el tamaño de la muestra no fue muy amplio, aunque si bien es cierto, los resultados obtenidos no difieren significativamente de la actual evidencia científica.

Para finalizar, no todos los sujetos contaban con todas las pruebas complementarias evaluadas en nuestro estudio, destacando principalmente la ausencia de resonancia magnética de la médula espinal en algunos individuos. Así mismo, los niveles de vitamina D han sido valorados en un grupo muy reducido de pacientes, probablemente debido a que su importancia ha aumentado en los últimos años.

9. CONCLUSIONES

- Los pacientes con diagnóstico de SCA debutan a edades más tardías que aquellos que progresan a EM.
- La neuritis óptica constituye la forma de presentación más frecuente del SCA, mientras que probablemente la afectación medular sea más frecuente como debut del primer brote de EM.
- En RM, la presencia de lesiones periventriculares, infratentoriales y medulares se asocia con mayor riesgo de conversión a EM, asociándose probablemente también la captación de contraste por parte de las lesiones.
- La presencia de un patrón positivo de BOC constituye un factor de riesgo de conversión a EM.

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Fraga González C. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en la ciudad de Ourense. [Tesis doctoral]. Ourense: Universidad de Vigo, 2018. Disponible en: http://www.investigacion.biblioteca.uvigo.es/xmlui/bitstream/handle/11093/1041/epidemiolog%C3%ADa_esclerosis_m%C3%ADltiple_ciudad_Ourense.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [2] Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology* 2021;97:1641–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012726>.
- [3] Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17:676–88. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00556-y>.
- [4] King R. Atlas EM: 1ªParte: Mapa mundial de esclerosis múltiple: las conclusiones epidemiológicas más importantes. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple 2020. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf>
- [5] Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev. Neurol* 2019; 69:32–8. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>.
- [6] Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurología* 2015; 30:552–60. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.016>.
- [7] Rivera VM. Multiple sclerosis Definitions, Epidemiology, Genetics, and Natural History. Master in Neuroimmunology. 14th ed., Barcelona: Viguera Editores; 2021.
- [8] Alcina A, de Abad-Grau MM, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Fernández Ó, et al. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. *PLoS ONE* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029819>.
- [9] Boyero S, Mendibe M, Rodrigo RM, Zarranz JJ. Enfermedades desmielinizantes de base inmunitaria, metabólicas adquiridas y de base genética. *Neurología*. 6th ed., Barcelona: Elsevier España; 2018.
- [10] Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. *Neurodegenerative Disease Management* 2019;9:149–72. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0046>.

- [11] Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus* 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.9564>.
- [12] Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2019;9. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944>.
- [13] Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. The increased risk of multiple sclerosis associated with HLA-DRB1*15:01 and smoking is modified by alcohol consumption. *Nature Scientific Reports* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00578-y>.
- [14] Kleerekooper I, Chua S, Foster PJ, Trip SA, Plant GT, Petzold A, et al. Associations of Alcohol Consumption and Smoking with Disease Risk and Neurodegeneration in Individuals with Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *JAMA Network Open* 2022;5:1–14. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0902>.
- [15] Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein–Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends in Molecular Medicine* 2020; 26:296–310. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003>.
- [16] Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Multiple Sclerosis. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *vol. 375.* 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.
- [17] Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Viruses* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/v12060643>.
- [18] Donaire LI, Jiménez M^aV J, Sánchez HM, Carballo D. Esclerosis múltiple en embarazadas. *Med Fam Andal* 2019; 2:141–50.
- [19] Reyes MA, Vicuña J, Navas Á. Esclerosis múltiple y embarazo. *Repertorio de Medicina y Cirugía* 2016; 25:33–9. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.02.007>.
- [20] Vega J, Curso MIR ASTURIAS. Enfermedades desmielinizantes. Manual Curso intensivo MIR Asturias Neurología. 2020.
- [21] Tintoré M, Rovira A, Auger C, Vidal A. Clínica y Diagnóstico. En: *Master in Neuroimmunology*. Barcelona: Viguera Editores; 2021. p. 51-182
- [22] Sedano MJ. Enfermedades inflamatorias desmielinizantes [Apuntes] 5^º Curso Grado en Medicina. Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina, Neurología, 2021.

- [23] Mendoza-Suárez GE. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Revista de La Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2019; 26(4). Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/199>
- [24] Cristiano E, Patrucco L, Ysraelit MC, Alonso R, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean consensus guidelines on the identification and clinical care of secondary progressive multiple sclerosis. *Revista de Neurologia* 2021;72:23–32. <https://doi.org/10.33588/RN.7201.2020379>.
- [25] Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015;4:329–33. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006>.
- [26] Miller D, Barkhof F, Montalbani X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet* 2005;4:281–8.
- [27] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [28] López-Gómez J, Sacristán-Enciso B, Caro-Miró MA. Síndrome clínico aislado: diagnóstico y riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida. *Neurologia* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.011>.
- [29] Tipos de Esclerosis múltiple - Esclerosis Múltiple España n.d. <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/tipos-de-esclerosis-multiple/> (accessed April 2, 2022).
- [30] Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016;139:2395–405. <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>.
- [31] Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically isolated syndrome: A review for neuroradiologists. *American Journal of Neuroradiology* 2020;41:1542–9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6649>.
- [32] Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>.
- [33] Chaloulos-Iakovidis P, Wagner F, Weber L, Diem L, Chan A, Salmen A, et al. Predicting conversion to multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: a retrospective study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2021;14. <https://doi.org/10.1177/17562864211030664>.

- [34] Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863–74. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>.
- [35] Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology* 2009;256:1061–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5063-0>.
- [36] Encuesta Europea de Salud 2020., MSCBS, INE. Indicadores de Calidad de Vida. Fumadores diarios. 2020. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
- [37] Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology* 2012;11:157–69. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70274-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70274-5).
- [38] Montalban X. The importance of long-term data in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2006;253:9–15. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-6003-x>.
- [39] Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Annals of Neurology* 2005;57:210–5. <https://doi.org/10.1002/ana.20363>.
- [40] Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;75:1933–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb26f>.
- [41] Chard DT, Dalton CM, Swanton J, Fisniku LK, Miszkiel KA, Thompson AJ, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011;82:176–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.208660>.

“El azar afortunado suele ser casi siempre el premio del esfuerzo perseverante”

Santiago Ramón y Cajal

A mis padres, Luisi y Julio, gracias por el apoyo incondicional durante todos estos años, la paciencia infinita, por enseñarme a trabajar duro e impulsarme en los momentos más difíciles.

A mis amigas y compañeras de Universidad, a Irene, Blanca, Bea, Lucía y Andrea, por nuestras tardes de biblioteca, cafés compartidos, alegrías y disgustos. Sin vosotras, no lo habría conseguido. Lo mejor está por llegar.

A mis tutores, los Dres. Julio Pascual y Jorge Madera, por su dedicación y ayuda en la realización de este trabajo, e inculcarme la pasión por una especialidad tan bonita como es la Neurología. Jorge, gracias por tu paciencia.

A todos los que me han acompañado a lo largo de estos años y me han impulsado a ser mejor persona y médico.

Por último, a mis abuelos, a Oren y Luci, allá donde estéis, espero que orgullosos de lo que he conseguido, por eso, os dedico este trabajo.