

# Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple

## *Clinical And Radiological Factors Related To The Progression Of Disability In Multiple Sclerosis*

Anibal Arteaga-Noriega,<sup>1</sup> José Zapata-Berruecos,<sup>2</sup> John Fredy Castro-Álvarez,<sup>3</sup> Dione Benjumea-Bedoya,<sup>4</sup> Angela Segura-Cardona,<sup>5</sup> Difariney González Gomez<sup>6</sup>

### Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante del Sistema Nervioso Central, de causa desconocida, de pronóstico variable con tratamiento de alto costo. Puede incluir alteraciones sensoriales, motoras, cognitivas y comportamentales, además de fatiga, dolor, disfunción sexual y de esfínteres. Representa una causa común de discapacidad física grave en adultos jóvenes. Se han descrito diferentes factores que contribuyen a la progresión de la discapacidad, el objetivo de este trabajo fue describir factores clínicos y radiológicos, relacionados con la progresión de la discapacidad en los pacientes con EM. Se hizo una revisión narrativa en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, y Lilacs, sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad. Se encontraron 217 artículos, luego de eliminar duplicados y revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos, quedaron 20 artículos. Se encontró que algunos factores como los niveles de vitamina D, sintomatología general, atrofia cerebral, lesiones en materia gris, entre otros están relacionados con la progresión de la discapacidad en la EM. La resonancia magnética es la prueba más importante para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La manera más adecuada de evaluar la progresión de la discapacidad incluye la evaluación clínica, la resonancia magnética, y otras ayudas diagnósticas.

**Palabras claves:** Biomarcadores, Pronóstico, Personas con Discapacidad, Esclerosis Múltiple, Imagen por Resonancia Magnética.

### Summary

Multiple Sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system, of unknown cause, of variable prognosis with high cost treatment. It may include sensory, motor, cognitive and behavioral alterations, as well as fatigue, pain, sexual and sphincter dysfunction, it represents a common cause of severe physical disability in young adults. Different factors that contribute to the progression of disability have been described. This work aims to describe clinical and radiological factors related to the progression of disability in patients with multiple sclerosis. A narrative review about clinical and radiological factors related to disability progression was made in PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, and Lilacs data bases. We found 217 articles, after removing duplicates and systematic reviews, meta-analysis and clinical trials, 20 articles were left. Some factors such as vitamin D levels, general symptoms, brain atrophy, gray matter lesions, among others, are related to disability progression in multiple sclerosis. Magnetic resonance is the most important test for diagnosis and follow-up of the disease. The most appropriate way to assess the progression of disability includes clinical evaluation, magnetic resonance imaging, and other diagnostic tests.

**Keywords:** Biomarkers, Prognosis, Disabled Persons, Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

<sup>1</sup>Magister en Salud Pública. Estudiante de doctorado. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

<sup>2</sup>Neurólogo. Doctor en Ciencias Clínicas. Instituto Neurológico de Colombia. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

<sup>3</sup>Doctor en Biología. Corporación Universitaria Remington. Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor. Colombia.

<sup>4</sup>MD. Doctora en Salud Pública. Corporación Universitaria Remington. Colombia. Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria.

<sup>5</sup>Doctora en Epidemiología. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

<sup>6</sup>Doctora en Educación. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia. Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública.

Correspondencia:

Anibal Arteaga-Noriega

Universidad CES

Medellín, Antioquia Colombia.

E-mail: arteaga.anibal@uces.edu.co

Teléfono: (57) 310 4 06 37 25.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central, de causa desconocida, con tratamiento de alto costo y pronóstico impredecible.<sup>1,2</sup> Es incapacitante, de inicio temprano (20-30 años) que afecta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, con alteraciones físico-sociales y emocionales.<sup>3,4</sup> Tiene etiología autoinmune, que causan las típicas lesiones desmielinizantes y el proceso neurodegenerativo progresivo y crónico.<sup>5</sup> Los síntomas son diversos, afectando la visión, la coordinación y el equilibrio, dificultades para pensar y memorizar, diferentes alteraciones motoras y sensitivas asociadas al daño en la médula espinal y una amplia gama de alteraciones derivadas del daño cerebral.<sup>5</sup>

El curso de la enfermedad y la sintomatología son heterogéneos, por esta razón se han reconocido varios subtipos o formas clínicas de acuerdo a los patrones generales en los que se da la aparición de los signos y síntomas.<sup>5</sup> La primera manifestación clínica es conocida como brote y se representa como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración atribuibles a EM en ausencia de fiebre.<sup>6</sup> El brote puede quedar como un síndrome clínico aislado o pasar a una forma remitente-recurrente, subtipo más común, que afecta a aproximadamente el 85% de los pacientes y se caracteriza por un brote, seguido de un período de remisión o recuperación clínica.<sup>3,7</sup> Las recaídas coinciden con la inflamación focal del SNC y la pérdida de la mielina, las cuales se pueden determinar utilizando imágenes de resonancia magnética (RM).<sup>8</sup>

A medida que avanza la enfermedad, el tiempo de la remisión disminuye debido a la acumulación de las alteraciones cerebrales y la pérdida de las funciones neurológicas, y aproximadamente el 80% de los pacientes llegan a desarrollar la EM secundaria progresiva de 10 a 20 años después del diagnóstico.<sup>3,9</sup> En la fase secundaria progresiva, las lesiones inflamatorias ya no son características, y el deterioro neurológico progresivo es acompañado de la atrofia del SNC; es decir, una disminución del volumen cerebral y el aumento de la pérdida axonal.<sup>6,10</sup> El 10% de los pacientes tienen la forma clínica primaria progresiva, que cuenta con disminución progresiva de mielina desde la aparición, una ausencia de recaídas y la ausencia de efecto de los fármacos inmunomoduladores.<sup>3,7</sup>

Independientemente del tipo de presentación, la mayoría de los pacientes terminarán con algún grado de discapacidad.<sup>6,8</sup> Para el cálculo de la progresión de la discapacidad de EM, el método más empleado ha sido la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDDS) o escala de Kurtzke.<sup>11</sup> Según el puntaje obtenido con la escala se puede clasificar el estadio del paciente.<sup>12</sup>

Se han descrito algunas características que se relacionan con la progresión de la discapacidad,<sup>1,8</sup> entre las

cuales se encuentran variables epidemiológicas, clínicas y radiológicas.<sup>13</sup> En la literatura se han descrito algunos factores de buen y mal pronóstico para la progresión de la discapacidad.<sup>3,14-16</sup> Algunos estudios han usado modelos de simulación que ayudan a una aproximación a las realidades de los pacientes.<sup>17</sup>

Esta revisión pretende describir los factores clínicos y radiológicos, relacionados con la progresión de la discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple según la literatura.

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, y Lilacs. Se incluyeron artículos publicados hasta septiembre de 2018, en inglés, español y portugués de cualquier país. En la búsqueda se incluyeron artículos sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad.

Para los artículos en inglés, se utilizaron las palabras clave seleccionadas en los Medical Subject Headings (MeSH) y, para aquellas en español, se utilizaron los mismos términos MeSH registrados en los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Los términos establecidos mediante operadores booleanos en los MeSH para la búsqueda fueron: multiple sclerosis AND Magnetic Resonance Imaging AND epidemiological studies; también se incluyeron los términos generales progression of disability AND clinical predictors. Posteriormente la búsqueda fue adaptada a las otras bases de datos que se mencionaron anteriormente. Se determinó la elegibilidad leyendo en primera instancia los títulos y resúmenes, y después de una preselección se leyeron en toda su extensión cada uno de los artículos.

## Criterios de selección

Criterios de inclusión: estudios con diseños epidemiológicos, que investigaran factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en EM, cuyos participantes tuvieran edad  $\geq 18$  años.

Criterios de exclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos.

Adicionalmente, para reducir los sesgos de publicación, se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados, con la finalidad de incluir estudios que no hubiesen sido encontrados en la búsqueda inicial.

## Evaluación de la calidad de los estudios

Para determinar la calidad de los estudios se utilizó la guía STROBE (Tabla 1) para la comprobación de los ítems a incluir en las publicaciones de los estudios observacionales. Para cada uno de los artículos se diseñó un puntaje por ítem (en caso de no aplicar no puntuaba), en el caso

**Tabla 1.** Aplicación de guía STROBE a los estudios incluidos en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total	%
Rocca	1	0.5	0	1	1	0	0.5	0.5	0	0	0.5	1	1	1	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0	13	59
Maarouf	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0	0	0.7	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	16.7	76
Giffroy	1	1	1	0	0.5	0.3	0.5	0.3	0	0	0.5	0.5	1	1	1	1	0	0.5	0	0.5	1	0	13.6	61.8
Lukas,	1	1	0	0.5	0.5	0.3	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0	1	1	0	12.3	56
Llufriu	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0	0	0.5	1	1	0.5	1	1	1	1	0	1	1	0	16	72.7
Filippi	1	1	1	0.5	1	0.5	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0.5	17.5	79.5
Lavorgna	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0	0	1	1	0.8	1	1	1	0.5	1	0	1	1	0	16.6	75
Calabrese	1	1	0	0.5	1	1	0.5	0.5	0	0	0.8	0.5	0.3	1	1	1	0	1	0	0.5	0.5	0.5	12.6	57
Tur	1	1	1	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.3	0.5	0.5	0.5	0	1	0	0.5	1	1	10.8	49
Assunta	0.5	0.5	0	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0.5	1	1	0	1	0	0.5	1	0	9.3	42
Yaldizli,	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.8	1	1	1	0	1	0	0.8	1	0	13.6	61.8
Fisher	1	1	1	1	1	0.5	0.8	1	0	0	0.5	1	0.5	1	0	1	0	1	1	0.5	1	0.3	15.1	68
Agosta	1	1	0	0.5	0.8	0.8	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.5	0.5	1	0.8	0	1	0	0.5	1	0	10.9	48
Rovaris	1	1	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.6	0.5	1	0.5	0	1	0	0.8	0.8	0	9.2	41
Sastre	0.3	0.5	0	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0	0	0.5	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0	7.7	35
Sastre	0.6	0.8	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.8	0.5	0.8	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.8	0.8	0	12.6	57
Rovaris	1	1	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.6	0.8	1	0.8	0	1	0	0.8	0.8	0	11	50
Runmarker	1	1	0	0.5	0.3	0.5	0.5	1	0	0	1	0.5	0.5	1	0.5	1	1	0.5	0.5	0.8	0.6	0	12.2	55
Oliveira	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	0	14.5	66
Zhang	1	1	1	1	1	0.6	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	1	1	1	0	14.6	66

de que alguno de los ítems tuviera varias calificaciones, se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno, y posteriormente se promediaron. Todos los datos que fueron relevantes de la búsqueda fueron almacenados en una tabla (Tabla 2), recogiendo las siguientes variables: autores y año de publicación, país, tipo de estudio, seguimiento, análisis estadístico, principales hallazgos.

## Resultados

### Hallazgos generales

En la búsqueda inicial se encontraron 217 artículos, después de eliminar los registros duplicados, se obtuvo

un total de 137 referencias. Durante la primera extracción de datos, se revisó el título y resumen de cada artículo, descartando los que no cumplían los criterios de inclusión (Ver Figura 1). En total quedaron 20 artículos, al evaluar la calidad de los artículos aceptados para la revisión mediante el cuestionario STROBE,<sup>18</sup> las puntuaciones oscilaron entre 7,7 y 17,5, con media de 12,99 (Ver Tabla 2).

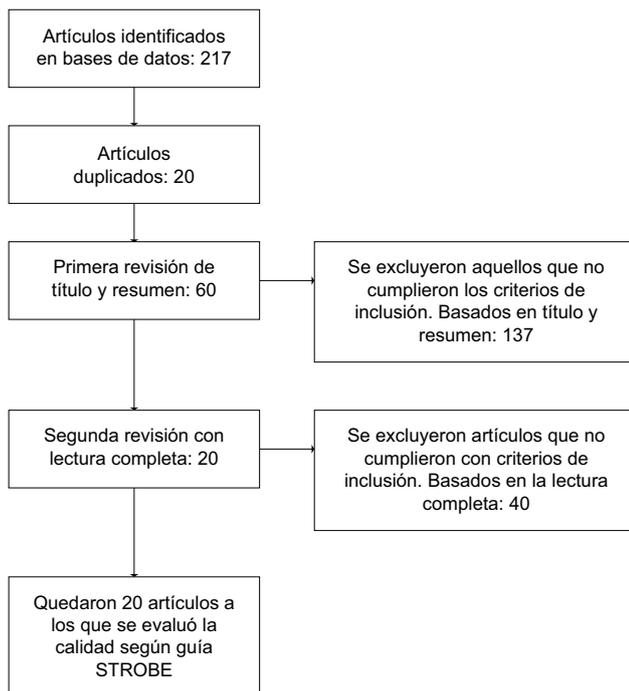
La mayoría de estudios fueron de seguimiento a una cohorte (n=9, 45%),<sup>19-26</sup> seguidos por los estudios de cohortes (n=8, 40%),<sup>27-34</sup> estudios de casos y controles (n=2, 10%) (20,35) y por último un estudio descriptivo.<sup>36</sup>

**Tabla 2.** Resumen de búsqueda en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Autor, Año	País	Tipo de estudio	Población	Seguimiento	Análisis estadístico	Principales hallazgos
Rocca, Sormari, Rovaris, caputo y otros. 2017	Italia	Seguimiento a una Cohorte	54 PP 27 H-27 M. Edad media-: = 51.3 Años. EDSS: Media 6.0 línea de base y 7.5 (a los 15 años)	15 años Scanner de 1.5	Regresión lineal.	Nuevas lesiones hipointensas T1 de 15 meses y porcentaje de volumen de cerebro predice cambios de discapacidad a 15 años.
Maarouf, Audoin, Pario y otros. 2016	Francia	Cohorte	89 pacientes. 57 M- 32 H  58 pacientes con EMRR duración < 10 años y 31 controles saludables emparejados EDSS Media 1.0	5 años Scanner de 3	Regresión-Anova	La acumulación de sodio en la materia gris está mejor asociada con el deterioro cognitivo que la atrofia y la acumulación total de sodio en pacientes con deterioro cognitivo.
Giffroy, Maes, Maquet, y otros. 2016	Bélgica	Análisis retrospectivo	100 pacientes 90 RR 9 SP 1PP 39 años de media EDSS Media 3.0	6.3 años Potenciales evocados visual, somatosensorial y motor	Regresión-Anova	Potenciales evocados es adecuados como biomarcador de la EM En el curso de la enfermedad dada las altas correlaciones observadas con EDSS en cualquier momento.
Lukas, Knol, Sombekke, y otros. 2014	Holanda, Suiza	Seguimiento a una Cohorte	352 pacientes  256 RR (H: 64, M:192) 73 PP (H: 33, M:40) 23 PP (H: 4, M:9) 44 años de media EDSS Media 5 en los que progresaron	2 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El cambio en el volumen cerebral y el porcentaje de sección transversal del cordón cervical fueron predictores significativos de la progresión en la RM. La atrofia cerebral ocurrió en todos los tipos de EM, en donde la progresión aumento después de los 24 meses.
Llufiu, Kornak, Ratiney, y otros. 2014	USA	Caso control	59 pacientes con EM (M:42-H: 17) 43 individuos sanos (M:27-H: 16) 42.4 años de media EDSS Media 2 con EM	3.5 años Scanner de 3	modelos de efectos longitudinales	La N-acetilaspártato basal en la sustancia blanca de apariencia normal tiene Poder predictivo consistente sobre la atrofia cerebral y la evolución de la discapacidad neurológica. La presencia combinada de astrogliosis y daño axonal en la sustancia blanca tiene importancia en la gravedad de la enfermedad
Filippi, Preziosa, Copetti, y otros. 2013	Italy	Cohorte	73 pacientes 20 síndrome clínico aislado 34 RR- 19 SP. (M: 49H: 24) EDSS Media 5 con EM	13 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	el daño en la materia gris es uno de los factores clave asociados con la acumulación de discapacidad a largo plazo y deterioro cognitivo en la EM
Lavorgna, Bonavita, Ippolito y otros. 2014	Italy	Seguimiento a una Cohorte	241 pacientes 45 años de media  Tiempo promedio para llegar a EDSS de 4 fue de 60 meses	9 años	Regresión logística multi variable	El volumen de materia gris de línea de base y el valor de EDSS son los mejores predictores a largo plazo de la progresión de la enfermedad en EMRR.
Calabrese Favaretto Poretto, y otros. 2012	Italy	Seguimiento a una cohorte	312 (157 RR 35 pediátricos, 45 benignos, 44 PP y 31 SP)	5 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El grado de daño cortical en la línea de base está asociado con la tasa de progresión cognitiva Así, el análisis de la patología cortical, puede ayudar en la identificación temprana de pacientes con peor pronóstico.
Tur, Khaleeli, Ciccarelli, y otros. 2015	Reino unido	Cohorte	47 pacientes Edad media 45 Media de escalade discapacidad 4.5	5 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El daño de la materia blanca y la participación de materia gris es útil en predecir la progresión.
Assunta, Mesaros Pagani y otros. 2010	Italia	Cohorte	73 paciente con 13 de control  (M: 51H:22)	8 años Scanner de 1.5	Regresión logística	La atrofia talámica se correlaciona con la acumulación a largo plazo de discapacidad en pacientes con EM.
Yaldizli, Ramin, Achim y otros. 2010	Suiza	Cohorte	169  (M: 126H:43) Media de escala de discapacidad 2.97	7 Años Scanner de 1.5	Análisis de regresión lineal.	El índice del cuerpo caloso se relaciona con discapacidad a largo plazo, debe combinarse con mediciones lineales de materia gris.

**Tabla 2 (continuación).** Resumen de búsqueda en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Autor, Año	País	Tipo de estudio	Población	Seguimiento	Análisis estadístico	Principales hallazgos
Fisher, Chi Lee Nakamura y otros 2008.	USA	Cohorte	87 17 sujetos sanos de control, 7 pacientes con síndromes clínicamente aislados, 36 RR, y 27 pacientes con EM progresiva secundaria (SPMS)  Media de escala de discapacidad 3.42	4 años  Scanner de 1.5	Regresión logística múltiple	El daño tisular de la materia gris domina el proceso patológico a medida que avanza la EM, y subyace en el aspecto neurológico. Los correlatos de imagen de la atrofia de la materia gris indican que los mecanismos difieren en RRMS y SPMS. Estos hallazgos demostrar la relevancia clínica de la atrofia de la materia gris en la EM, y subrayar la necesidad de comprender sus causas.
Agosta Rovaris Pagani y otros 2006.	Italia	Seguimiento a una Cohorte	73 pacientes Edad media 43.9  EDSS basal fue > 6.0	8 años  Scanner de 1.5	Modelo de regresión logística	Se sugiere que el daño sustancia gris, es uno de los factores clave asociados con la acumulación de discapacidad.
Rovaris, Judica, Gallo. y otros 2006.	Italia	Seguimiento a una Cohorte	54 pacientes  (M: 27 H:27)  EDSS basal fue 5.5	8 años  Scanner de 1.5	Modelo de regresión logística	La Materia gris media fue predictor independiente del deterioro clínico posterior.
Sastre, Ingle, y otros 2005.	USA	Seguimiento a una Cohorte	145 pacientes	5 años	Regresión logística	El mayor incremento en la carga de lesión T1 está asociado con mayores probabilidades de empeoramiento.
Sastre, Ingle y otros 2005.	Inglaterra	Seguimiento a una Cohorte	31 (M: 18 H:13) Edad media 46 EDSS basal fue 4.5	5 años  Scanner de 1.5	Modelo de regresión	Se pueden detectar cambios en el volumen gris pero no en la materia blanca en pacientes con EMPP clínicamente en periodos de tiempo tan breve como 1 año. el número de lesiones que aumentan en la línea de base predice el desarrollo de atrofia de la sustancia blanca
Rovaris, Agosta, Sormani y otros 2006.	Italia	Cohortes	73 se incluyeron pacientes de RR, PP, SCA y 16 personas sanas. (M: 51 H:22) La media de la EDSS fue de: 3 en RR, 6 en SP	Mediana de seguimiento de 4.5 años. Scanner de 1.5	Regresión logística	Lesión media relacionar cerebral después de un año y línea de base T2-hiperintensa volumen de la lesión como predictores independientes de la acumulación de discapacidad.
Runmarker Andersen y otros 1993	Suecia	Seguimiento a una cohorte	308 pacientes (M: 186 H:122)	14 años  Tiempo medio para discapacidad de 6 fue de 6 años.		Edad al inicio, pacientes más jóvenes con mejor pronóstico; número de neuroanatómicos afectados, regiones, el inicio monorregional es significativamente mejor que polirregional tipo de fibras nerviosas afectadas al inicio, síntomas de fibras aferentes siendo significativamente mejor que los síntomas de fibras eferentes o síntomas mixtos. Las mujeres tienen mejor pronóstico
Oliveira, Simão y otros 2017	Brasil	Cohorte	137 pacientes (M: 152 H:66) Promedio de edad 35.67 218 controles sanos. (M: 46 H:91) Promedio de edad 42.68	EDSS sin deficiencia 291  EDSS sin deficiencia 4.41	Regresión logística binaria,	Los niveles más bajos de 25 (OH) D se asociaron con un EDSS más altos de forma independiente de variables tales como edad, sexo, índice de masa corporal, etnia, terapia de EM y formas clínicas de EM, 25 (OH) D puede contribuir con un 11.5% de aumento en EDSS.
Zhang Liu, Han 2016	China	Caso control	141 pacientes con EM definitiva en base a Los criterios de McDonald y 282 controles emparejados por edad y sexo.  Edad media 46 EDSS, median (IQR) 3.3	1 año	Análisis de regresión logística condicional. y el análisis de regresión logística binaria	Los niveles bajos de 25 (OH) D en suero se asociaron con una mayor actividad y progresión en pacientes Con EM.



**Figura 1.** Resumen de búsqueda.

En cuanto a la fecha de la publicación el artículo más antiguo fue de 1993 y los más recientes del 2017, los años de mayor publicación fueron 2006, 2014 y 2016 con 3 artículos cada año, seguidos por 2005, 2010 y 2017 con 2 artículos cada año. En cuanto al idioma la totalidad de los artículos estaban escritos en inglés.

Respecto al país de origen de las investigaciones se encontró una distribución muy variada, el país en el cual se encontraron más estudios fue Italia (n=8, 40%), seguido por Estados Unidos (n=3, 15%), Inglaterra (n=2, 10%), y el resto de trabajos fueron de Francia, Bélgica, Suiza, Suecia, Brasil, China con una investigación por cada uno.

En cuanto a participantes el estudio en donde hubo menor cantidad de participantes fue de 31 y el máximo fue de 352, el total de participantes en los estudios fue de 2618, en donde la distribución por sexo fue de 997 mujeres y 504 hombre, en 8 (40%) estudios no presentaron datos de diferenciación por sexo, según los diferentes tipos de EM 631 padecieron remitente recurrente, 165 primaria progresiva y 27 con síndrome clínico aislado. La edad media de los participantes en los estudios fue de 40,3 años. El promedio de periodo de seguimiento fue de 6,75 años, con un rango de 1 - 15 años. La media de la escala EDSS fue de 3,97. El análisis estadístico que más se presentó fue la regresión lineal (n= 15, 75%).

## Factores Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad

### Resonancia magnética y pronóstico de la progresión de la discapacidad

Los informes de datos de RM al inicio del estudio y 15 meses después muestran aumentos significativos de volumen de líquido en T2 y T1. Modelos clínicos mostraron que la EDSS y su cambio durante el seguimiento a largo plazo predijeron el cambio de EDSS a los 15 años mejor que los factores clínicos.<sup>19</sup>

Los resultados del estudio de pacientes con EM demuestran la importancia de la RM para detectar patologías en la médula espinal y determinar la progresión.<sup>20</sup> La RM es un marcador sustituto potencial,<sup>24</sup> siendo más efectiva para mostrar los cambios relacionados con la EM en las primeras fases de la enfermedad (EDSS  $\leq$ 4), y su efectividad disminuye en etapas tardías progresivas.<sup>33</sup>

### Atrofia de la materia gris y deterioro cognitivo en EM

Estudios recientes han demostrado que la acumulación de sodio en la patogénesis de la muerte neuronal en la EM cumple un papel clave, este aumento de sodio se traduce en disfunción temprana de energía neuronal.<sup>27</sup> La atrofia de la materia gris tiene un papel importante en el pronóstico de la discapacidad física a los 13 años del inicio de la enfermedad.<sup>28</sup>

Los hallazgos obtenidos sugieren que la fracción de materia gris es el mejor predictor paraclínico sobre discapacidad. Tener recaídas, mayor edad de inicio de la incapacidad, el sexo masculino, y el corto intervalo entre la primera y la segunda recaída, son predictores desfavorables para la evolución de la enfermedad.<sup>21</sup> La atrofia cerebral basada en medir el índice de cuerpo calloso es un marcador importante sobre el curso de la enfermedad, y se correlaciona con discapacidad a largo plazo.<sup>31</sup>

La EM afecta la materia gris igual que la blanca, los hallazgos característicos en la materia gris incluyen regiones focales de desmielinización. Las lesiones focales son difíciles de detectar usando técnica de imagen convencional, pero se puede medir con plena confianza con RM, la atrofia de la materia gris aumenta con la etapa de la enfermedad.<sup>32</sup>

El comportamiento heterogéneo y variable de la EM hace que algunos estudios mencionen que la la materia gris media fue predictor independiente del deterioro clínico posterior.<sup>28</sup> Tal vez uno de los aspectos importantes que se debe rescatar es el gradiente geográfico (prevalencia de la enfermedad mayor en los sitios más alejados de la línea del Ecuador) que tiene esta, por lo cual podría ser un factor que influya en el comportamiento que tiene la EM en diferentes escenarios.<sup>35</sup>

### **Potenciales evocados y EM**

Sirven para confirmar recaídas poco claras en aquellos pacientes con síntomas vagos, están diseñados para facilitar conducciones nerviosas centrales, es muy útil en aquellos pacientes con síndromes clínicos aislados.<sup>36</sup> Estudios indican que pueden ser una gran ayuda en las primeras fases de la enfermedad.<sup>33</sup>

### **Lesiones de materia blanca y EM**

Pacientes con alta carga de lesión cortical a la línea de base muestran una evolución tórpida y una progresión significativa de atrofia a los 5 años, con disfunción cognitiva frecuente.<sup>22</sup> La N-acetilaspártato basal en la sustancia blanca de apariencia normal tiene poder predictivo consistente sobre la atrofia cerebral, la presencia combinada de astrogliosis y daño axonal en la sustancia blanca tiene importancia en la progresión, los resultados de la RM deben ser llevados objetivamente a la valoración clínica.<sup>37</sup>

En la EMPP se ha destacado el daño de la materia blanca con la participación de materia gris.<sup>29</sup> La atrofia talámica se correlaciona con la acumulación a largo plazo de discapacidad en pacientes con lesiones de materia blanca.<sup>30</sup> Desde la temporalidad se ha descrito que los principales cambios en EMPP se pueden detectar en periodos cortos (un año), pero estos cambios generalmente se detectan de manera precoz en el volumen de la sustancia gris, el número de lesiones que aumentan en la línea de base predice el desarrollo de atrofia de la sustancia blanca.<sup>25</sup>

### **Niveles de vitamina D y EM**

Los niveles más bajos de 25 (OH) vitamina D se han asociado con puntajes en la EDSS más altos de forma independiente de variables tales como edad, sexo, índice de masa corporal, etnia, terapia para EM, y formas clínicas de EM, una disminución de 25 (OH) vitamina D puede contribuir con un 11,5% de aumento en el puntaje en la EDSS.<sup>34</sup> Los niveles de vitamina D, se han asociado con el diagnóstico de EM.<sup>35</sup>

### **Síntomas generales y pronóstico**

Entre los aspectos que se han mencionado se encuentran edad al inicio (pacientes más jóvenes con mejor pronóstico); número de sitios neuroanatómicos afectados, el inicio monorregional es significativamente mejor que el polirregional, y tipo de fibras nerviosas afectadas al inicio. El sexo femenino pese a ser el más prevalente tiene mejor pronóstico que el sexo masculino, el inicio cerebeloso o sintomatología esfinteriana, brotes con sintomatología prolongada o alto número de brotes especialmente en los primeros 5 años son indicadores de mal pronóstico.<sup>38</sup> El tipo de EM también es un factor que puede predecir la discapacidad, ya que el inicio de la patología con EMPP puede llevar a tener un valor más alto en la EDSS.<sup>34</sup>

### **Discusión**

La combinación entre los trastornos que afectan el sistema inmune, factores geográficos y genética individual podría influir en la forma en cómo se desarrolla la EM y en la forma en cómo se responde al tratamiento.<sup>38</sup> Los brotes y la progresión de la discapacidad son dos eventos que pueden estar relacionados,<sup>39</sup> ya que los primeros pueden llevar a consecuencias en la segunda.<sup>40</sup>

Los estudios de simulación han indicado factores de mal pronóstico para la progresión de la discapacidad, entre ellos se encuentran una mayor edad (más de 40 años),<sup>41</sup> no debutar la enfermedad con neuritis óptica y EMPP.<sup>38,42-45</sup> El grado de recuperación después de la primera recaída, el tiempo para una segunda recaída y el número de exacerbaciones durante los primeros 5 años después del diagnóstico,<sup>44,46,47</sup> son características que se han relacionado como fuertes predictores del grado de discapacidad, pero solo cuando la EDSS alcanza una puntuación de 4, ya que después de ese tiempo pierde su valor predictivo.<sup>48-50</sup>

El estudio de los factores pronósticos de la EM es un tema variable. Sin embargo, lo primero que se debe mencionar es el origen de la patología, ya que la teoría geográfica sigue siendo muy probable, de los más aceptados son los niveles de vitamina D, ya que esta depende en gran medida de la exposición al sol.<sup>49</sup> Además, se ha relacionado en gran medida con el déficit que ocasiona la enfermedad.

Una de las principales ayudas es la RM, la cual muestra anomalías focales o confluentes en la materia blanca en más del 95% de los pacientes.<sup>7</sup> Las lesiones cerebrales características captadas por RM pueden aparecer en personas sin síntomas clínicos de la enfermedad, y muchas personas mayores de 50 años tienen lesiones cerebrales de sustancia blanca no específicas.<sup>17</sup> Con el desarrollo de la RM ha mejorado el diagnóstico y la identificación de lesiones en la progresión de la discapacidad.<sup>18</sup> La combinación entre biomarcadores y el estudio de RM ayuda a evaluar el componente neurodegenerativo y la captación de la atrofia cerebral demostrando ser el indicador con mejor predicción en la práctica clínica diaria.<sup>37</sup>

Investigaciones que existen en las bases de datos, utilizan métodos de regresión multivariantes, regresión de Cox que toman variables dependientes del tiempo a un evento específico que puede ser el valor de una escala de discapacidad.<sup>16</sup> Otro de los métodos de estadísticos usando simulación, los cuales simulan las probabilidades que tienen los pacientes de pasar por varios estados; estos estados son definidos de acuerdo con las diferentes formas de la enfermedad: recaída pura (sin secuelas), recaída con secuelas, progresión, muerte y pérdida.<sup>51</sup>

En cuanto a la metodología usada por los estudios, se encuentra que gran parte de la población de interés para su desarrollo fue en promedio de 40,3 años de edad, esto se correlaciona con las estadísticas mundiales que indican que la enfermedad afecta a gran parte de los adultos jóvenes, el otro dato a destacar que se relaciona con las estadísticas es que el número de mujeres es mayor que el de hombres.

Actualmente, no hay un medio o prueba que pueda diagnosticar con exactitud la enfermedad, ni mucho menos la progresión de la discapacidad, pero la combinación de biomarcadores, clínica y RM puede ser la herramienta más útil para tener una mejor posibilidad de abordaje.<sup>44</sup>

### Conclusión

La epidemiología puede ayudar a relacionar todos los factores clínicos y radiológicos para llegar a un mejor manejo de la enfermedad, otra herramienta importante para apoyarse es la estadística ya que mediante la simulación inicialmente se puede conseguir una aproximación de los elementos que se necesitan al momento de atender a la población con EM.

La RM es la manera más adecuada de diagnóstico, seguimiento y evaluación de la progresión de la discapacidad, pero no sólo las valoraciones que se hagan por este método son las que definen la evolución de la enfermedad. Las comparaciones entre exámenes de laboratorio y valoración clínica son la manera más adecuada de valorar a los pacientes, el seguimiento con estos tres parámetros debe ser evaluado de manera constante para así obtener mejores resultados.

### Referencias

1. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 5 de noviembre de 2012;8(11):602-12.
2. Arcos-Burgos M, Palacio G, Sánchez JL, Londoño AC, Uribe CS, Jiménez M, et al. Multiple sclerosis: association to HLA DQalpha in a tropical population. *Exp Clin Immunogenet*. 1999;16(3):131-8.
3. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916-21.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 8 de octubre de 2002;59(7):1006-10.
5. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. junio de 2000;47(6):707-17.
6. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. mayo de 2009;132(5):1175-89.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 de julio de 2014;83(3):278-86.
8. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*. 27 de enero de 2015;84(4):367-73.
9. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):504-12.
10. Compston A, Lassmann H, McDonald I. Chapter 1 - The story of multiple sclerosis. En: *McAlpine's Multiple Sclerosis (Fourth Edition)*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68.
11. Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2004;113(7):990-7.
12. Villa A, Kölliker RA. Immunopatogenia de la EM. *Acta Neurol Colomb*. 2011;9:1-12.
13. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58.
14. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. febrero de 1993;116 ( Pt 1):117-34.
15. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol*. marzo de 2006;129(Pt 3):606-16.
16. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 16 de noviembre de 2000;343:1430-8.
17. Alioum A, Commenges D. MKVPCI: a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Methods Programs Biomed*. febrero de 2001;64(2):109-19.
18. Von Elm E. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
19. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, et al. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. *Brain J Neurol*. 1 de noviembre de 2017;140(11):2814-9.

20. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. abril de 2015;86(4):410-8.
21. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G, Patti F, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. febrero de 2014;20(2):220-6.
22. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. octubre de 2012;135(Pt 10):2952-61.
23. Rovaris M, Judica E, Gallo A, Benedetti B, Sormani MP, Caputo D, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain J Neurol*. octubre de 2006;129(Pt 10):2628-34.
24. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M, Téllez N, Jasperse B, Altmann DR, et al. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology*. 23 de agosto de 2005;65(4):633-5.
25. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramió-Torrentà L, Miller DH, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain J Neurol*. junio de 2005;128(Pt 6):1454-60.
26. Agosta F. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*. 2006;129:2620-2627.
27. Maarouf A, Audoin B, Pariollaud F, Gherib S, Rico A, Soulier E, et al. Increased total sodium concentration in gray matter better explains cognition than atrophy in MS. *Neurology*. 17 de enero de 2017;88(3):289-95.
28. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 12 de noviembre de 2013;81(20):1759-67.
29. Tur C, Khaleeli Z, Ciccarelli O, Altmann DR, Cercignani M, Miller DH, et al. Complementary roles of grey matter MTR and T2 lesions in predicting progression in early PPMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. abril de 2011;82(4):423-8.
30. Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology*. noviembre de 2010;257(2):463-9.
31. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. agosto de 2010;257(8):1256-64.
32. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. septiembre de 2008;64(3):255-65.
33. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain J Neurol*. octubre de 2003;126(Pt 10):2323-32.
34. Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezzaroba L, et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. *J Neurol Sci*. 15 de octubre de 2017;381:213-9.
35. Zhang Y, Liu G, Han X, Dong H, Geng J. The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China. *J Neuroimmunol*. 15 de agosto de 2016;297:127-31.
36. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard J-M, Dive D. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 1 de junio de 2016;16.
37. Llufriu S, Kornak J, Ratiney H, Oh J, Brenneman D, Cree BA, et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de julio de 2014;71(7):840-7.
38. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. febrero de 1993;116 ( Pt 1):117-34.
39. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain J Neurol*. junio de 1980;103(2):281-300.
40. Pérez-Cerdá F, Sánchez-Gómez MV, Matute C. The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 7 de julio de 2016;1(1):9.
41. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. abril de 1988;45(4):435-7.
42. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 1995;58(3):300-6.

43. Riise T, Grønning M, Fernández O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand.* marzo de 1992;85(3):212-8.
44. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain J Neurol.* diciembre de 1989;112 ( Pt 6):1419-28.
45. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 16 de noviembre de 2000;343(20):1430-8.
46. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain J Neurol.* diciembre de 1990;113 ( Pt 6):1597-628.
47. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1987;50(5).
48. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol.* febrero de 1989;112 ( Pt 1):133-46.
49. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1999;122 ( Pt 4):625-39.
50. Douglas M. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain: A Journal of Neurology.* 1961;84(2).
51. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 1983;3(4):419-58..