

Biomarcadores en esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Lucienne Costa-Frossard França

Resumen

Los grandes avances alcanzados en la investigación sobre enfermedades desmielinizantes han dado lugar a un notable cambio en su abordaje diagnóstico, pronóstico y terapéutico, algo especialmente evidente en la esclerosis múltiple. Estos cambios han sido motivados, en gran medida, por la mayor disponibilidad de fármacos capaces de modificar el curso natural de la enfermedad. Son eficaces disminuyendo la tasa anual de brotes, la aparición de lesiones en resonancia magnética y deteniendo la progresión de la discapacidad a largo plazo. Sin embargo, todo ello ha conllevado una mayor complejidad en la toma de decisiones. Por este motivo, la validación de los múltiples biomarcadores descritos en los últimos años y su posterior aplicación en la práctica clínica se ha convertido en una de las prioridades de los distintos grupos de estudio regionales e internacionales. Este artículo tiene como objetivo describir los principales biomarcadores clínicos, de imagen y moleculares utilizados en la actualidad, así como aquellos que prometen una amplia aplicación práctica en un futuro no muy lejano.

Palabras clave: Biomarcadores. Esclerosis múltiple. Enfermedades desmielinizantes. Abordaje terapéutico personalizado.

Abstract

Great advances made in the demyelinating diseases research have led to a remarkable change in the diagnostic, prognostic, and therapeutic approach of these, especially in multiple sclerosis. These changes have been motivated, to a great extent, by the greater availability of drugs with the capability of modifying the natural course of the disease. They are effective in reducing the annualized relapse rate, the appearance of magnetic resonance lesions and stopping the progression of long-term disability. However, all this has led to a greater complexity in decision making. For this reason, the validation of the multiple biomarkers described in recent years and their subsequent application in clinical practice has become one of the priorities of the various regional and international study groups. This article aims to describe the main clinical, imaging and molecular biomarkers which are used today, as well as those that promise a wide practical application in the not too distant future. (Kranion. 2019;14:52-9)

Corresponding author: Lucienne Costa-Frossard França, lufrossard@yahoo.es

Key words: Biomarkers. Multiple sclerosis. Demyelinating diseases. Personalized therapeutic approach.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa, de origen autoinmune, que se caracterizada por la gran heterogeneidad en su presentación anatomo-patológica, clínica y radiológica. Produce, en distintas áreas del sistema

nervioso central (SNC), lesiones donde coexisten inflamación, desmielinización, daño axonal, gliosis y, hasta cierto punto, remielinización¹.

Esta distribución de las lesiones en prácticamente cualquier zona del SNC confiere a la enfermedad una gran variabilidad clínica. Sus síntomas

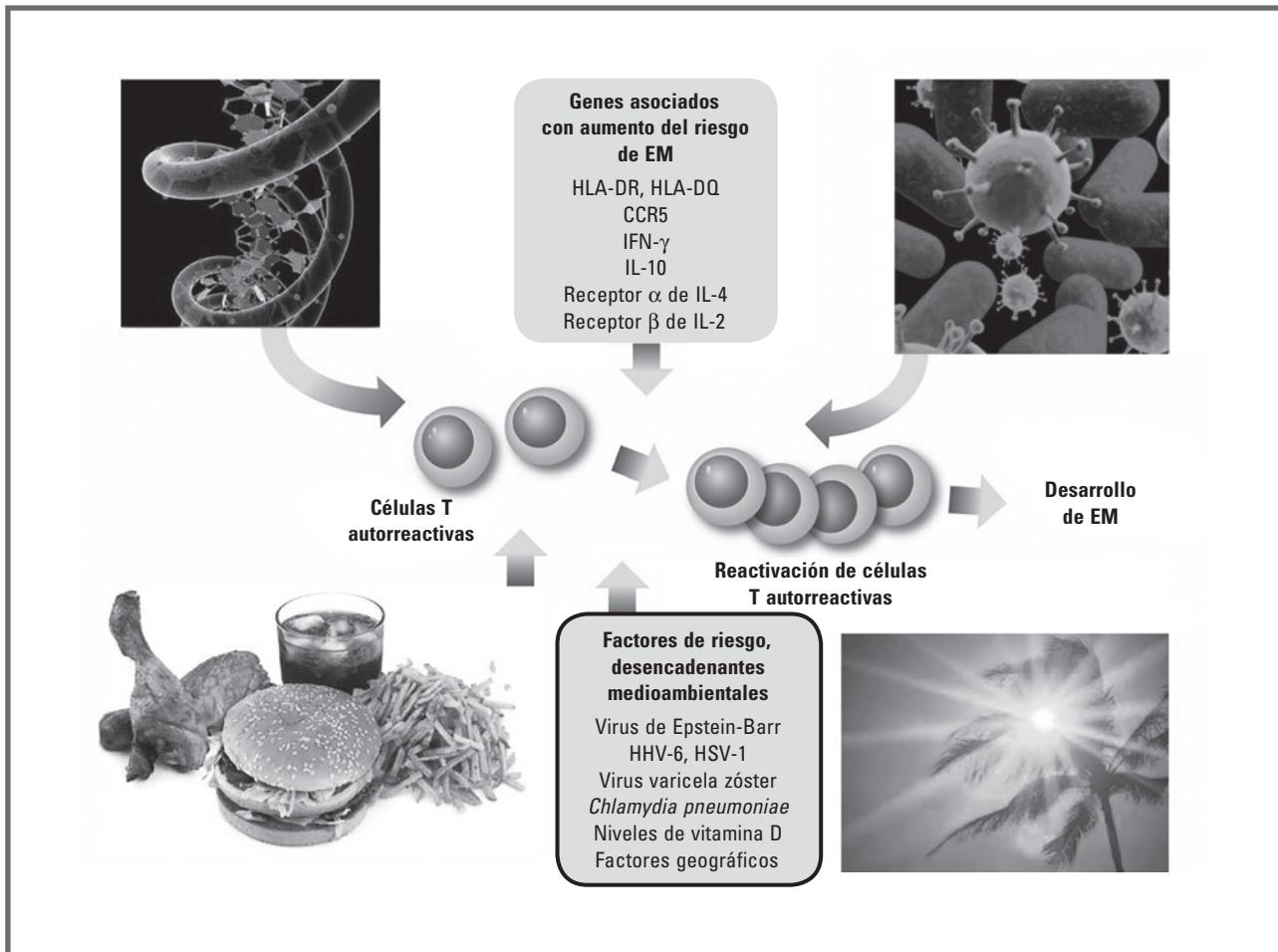


FIGURA 1. Diversos factores ambientales (tabaco, bajos niveles de vitamina D, virus, bacterias, dieta rica en sal, microbiota) inciden en un sistema inmunitario genéticamente predisposto, provocando una activación anormal de este frente a antígenos propios del sistema nervioso central.

CCR5: quimiocina receptora de tipo 5; EM: esclerosis múltiple; HLA-DR: receptor de superficie celular del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, tipo DR; HLA-DQ: receptor de superficie celular del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, tipo DQ; HHV-6: herpes virus humano tipo 6; HSV-1: herpes simple tipo 1; IFN- γ : interferón gama; IL: interleucinas.

abarcen desde las clásicas neuritis ópticas o mielitis incompletas hasta algunos menos frecuentes como el deterioro cognitivo o las crisis epilépticas. Además, en un mismo individuo hay períodos de mucha actividad inflamatoria, con brotes clínicos y lesiones nuevas en la resonancia magnética (RM), seguidos o solapados con progresión insidiosa e irreversible de los síntomas. Por ello, desde el punto de vista evolutivo, se la divide en esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR) y formas secundaria o primariamente progresivas (EMSP, EMPP) con o sin actividad, con o sin progresión².

Afecta aproximadamente a 47.000 personas en España, representando la principal enfermedad neurodegenerativa del adulto joven³.

Actualmente, la etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida, aunque es probable que

sea multifactorial: factores ambientales producirían la autorreactivación de un sistema inmunitario genéticamente predisposto que, mediante la producción de quimiocinas, citocinas y otros factores solubles, mantendría toda una cascada inflamatoria responsable del daño neurológico final. Todo ello resultaría en la acumulación de discapacidad que condiciona problemas laborales y en las relaciones sociales y familiares, así como dependencia de cuidadores formales o informales⁴ (Fig. 1).

En la actualidad disponemos de un amplio abanico de posibilidades terapéuticas para frenar la aparición de brotes, la progresión de la discapacidad y el aumento de la carga lesional en RM; se conocen como fármacos modificadores de la enfermedad, a saber: interferones, acetato de glatirámero, fármacos orales y anticuerpos monoclonales (Tablas 1-3).

TABLA 1. Fármacos modificadores de la enfermedad

Fármacos inyectables	Marca	Dosis	Frecuencia	Vía	Indicación
Interferón beta-1b	Betaferón Extavia	250 µg	48 horas	s.c.	SCA/EMRR/EMSP
Interferón beta-1a	Avonex	30 µg	7 días	i.m.	SCA/EMRR
Interferón beta-1a	Rebif	22 µg 44 µg	3 veces/semana 3 veces/semana	s.c. s.c.	SCA/EMRR/EMSP
Peg-interferón beta-1a	Plegridy	125 µg	15 días	s.c.	EMRR
Acetato de glatirámero	Copaxone	20 mg 40 mg	24 horas 3 veces/semana	s.c. s.c.	SCA/EMRR

i.m.: intramuscular; s.c.: subcutánea; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; SCA: síndrome clínicamente aislado.

TABLA 2. Fármacos modificadores de la enfermedad. Fármacos orales

Fármacos orales	Marca	Dosis	Alimentos	Indicación
Fingolimod	Gilenya	1 comp/24 horas	Con o sin	EMRR
Teriflunomida	Aubagio	1 comp/24 horas	Con o sin	EMRR
Dimetilfumarato	Tecfidera	1 comp/12 horas	Con	EMRR
Cladribina	Mavenclad	1-2 comp/24 horas, 2 semanas/año	Con o sin	EMR
Siponimod (reciente aprobación FDA)	Mayzent	1 comp/24 horas	Con o sin	EMR

EMR: esclerosis múltiple recidivante; EMRR: esclerosis múltiple recidivante remitente.

TABLA 3. Fármacos modificadores de la enfermedad. Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos monoclonales	Marca	Dosis	Vía	Indicación
Natalizumab	Tysabri	1 inf/28 días	i.v.	EMRR
Alemtuzumab	Lemtrada	8 infusiones en 2 años	i.v.	EMRR
Ocrelizumab	Ocrevus	1 inf/6 meses	i.v.	EMR y EMPP

i.v.: intravenosa; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

Sin embargo, esta mayor disponibilidad de fármacos implica también una mayor complejidad a la hora de decidir sobre la estrategia terapéutica a seguir en cada paciente concreto. En la actualidad, el neurólogo responsable de estas decisiones debe tener en cuenta los aspectos relacionados con la enfermedad (gravedad, signos de mal pronóstico a largo plazo, actividad inflamatoria actual), el tratamiento (eficacia clínica y radiológica, perfil de seguridad, forma de administración) y el paciente (estilo de vida, capacidad de adherencia al tratamiento, comodidad, comorbilidades, planificación

del embarazo, sus preferencias), etc. La disponibilidad de biomarcadores con capacidad para predecir la progresión de la discapacidad, monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos puede ser muy importante a la hora de la toma de decisiones personalizadas⁵.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Según los *National Institutes of Health* (NIH), «biomarcador es una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador

de procesos biológicos normales o patológicos, o como indicador de respuesta farmacológica»⁶.

En relación con la EM, los biomarcadores pueden clasificarse de distintas formas:

- Según su origen: sangre, suero, orina, lágrimas, saliva o líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Según la función que miden: clínicos, de imagen o moleculares.
- Según el mecanismo fisiopatológico que reflejan: marcadores de inflamación, desmielinización, gliosis, daño axonal o remielinización.
- Según su utilidad: predictivos, diagnósticos, pronósticos, actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento o monitorización de efectos secundarios.

Por otra parte, el buen biomarcador debe de ser fácil, replicable, tener alta sensibilidad y especificidad, correlacionarse bien con la biología o la patogénesis de la enfermedad y ser coste-efectivo⁷.

La determinación de biomarcadores en la EM puede ser compleja. Existe una fluctuación significativa de los posibles biomarcadores en sangre, orina y LCR; los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad no se conocen completamente, y la complejidad funcional del sistema inmune se ve reflejada en el efecto sinérgico o antagónico de determinados biomarcadores. Aun así, en los últimos años se ha descrito una gran variedad de posibles candidatos, pero solo un pequeño porcentaje ha sido validado en cohortes mayores y apenas unos pocos han pasado a formar parte de la práctica clínica habitual (Tabla 4).

En este trabajo se revisan los biomarcadores más utilizados y aquellos que, en breve, podrían formar parte de nuestra práctica clínica.

BIOMARCADORES UTILIZADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Biomarcadores clínicos

En los estudios de historia natural de la enfermedad se ha identificado una serie de características que pueden correlacionarse con un peor pronóstico a largo plazo, si bien informan sobre conjuntos de pacientes y su aplicación individual no dispone de resultados concluyentes⁸.

Como ejemplo, aunque la enfermedad es casi tres veces más frecuente en las mujeres, los hombres alcanzan antes las puntuaciones clave en la Escala Expandida del Estado de la Discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) e inician la progresión de forma más temprana⁹⁻¹¹.

Los pacientes de razas afro e hispanoamericanas y del norte de África también acumulan discapacidad con más rapidez¹²⁻¹⁴.

La edad es otro indicador pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con un primer brote en edades más tempranas de la vida alcanzan antes las puntuaciones de 4 y 6 en la EDSS, aunque su evolución es más lenta que la de aquellos pacientes que empiezan de forma tardía⁹⁻¹¹.

Los pacientes con formas progresivas de la enfermedad tienen una edad de inicio y una acumulación de discapacidad similares, aunque ambas sean más rápidas en este sentido que las formas recidivantes remitentes¹⁵⁻¹⁷.

Un mayor número de brotes en los primeros dos años, su localización topográfica crítica (médula, tronco, polifocal), la recuperación parcial tras ellos o un escaso tiempo entre los primeros brotes se han correlacionado con un peor pronóstico a largo plazo¹⁸⁻²¹.

Otros marcadores demográficos pueden ser los antecedentes familiares de EM o el embarazo y el puerperio. Los primeros suelen ser predictivos de una mayor probabilidad de padecer la enfermedad, mientras que la maternidad no modifica el pronóstico de la EM a largo plazo^{22,23}.

Biomarcadores radiológicos

La RM es el marcador diagnóstico, de actividad de la enfermedad, de respuesta al tratamiento y de monitorización de efectos secundarios más útil y utilizado en la clínica^{24,25}.

Al inicio de la enfermedad se utiliza para demostrar la diseminación de las lesiones en el tiempo y el espacio que se requiere para el diagnóstico²⁶.

Varios estudios han confirmado que un alto número de lesiones en T2 al inicio de la enfermedad se asocia con una mayor probabilidad de conversión del CIS (síndrome clínicamente aislado, en inglés *Clinically Isolated Syndrome*) a EM clínicamente definida (EMCD), y puede predecir la puntuación en EDSS a los 10, 14 y 20 años^{24,26}.

La aparición posterior de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio durante la terapia con interferón puede servir para evidenciar una mala respuesta al tratamiento que pronostica, a largo plazo, progresión continuada de la discapacidad²⁷⁻³⁰.

Las lesiones infratentoriales (tronco, cerebelo y médula) se asocian con mayor riesgo de conversión a EM clínicamente definida y mayor acúmulo de la discapacidad a largo plazo. La presencia de lesiones en la médula espinal es el factor predictivo más importante para la aparición del primer brote en un RIS (síndrome radiológico aislado, en inglés *Radiologically Isolated Síndrome*)³¹⁻³⁴.

La presencia de atrofia y la carga lesional en sustancia gris se correlacionan con una puntuación inicial en la EDSS más alta, deterioro cognitivo,

TABLA 4. Biomarcadores descritos, validados y utilizados

Biomarcadores descritos	Biomarcadores validados	Biomarcadores utilizados
<p>Citocinas</p> <p>Moléculas de adhesión</p> <p>Quimiocinas y receptores</p> <p>MMP e inhibidores</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteoma Cistatina C micro-RNA C31/C4b sCD146 sCD14 <p>sHLA I y sHLA II</p> <ul style="list-style-type: none"> sHLA-G sNogo-A Anti-Nogo-A Anti-MBP Anti-MOG Anti-HHV6 <p>Antiproteasoma</p> <p>Anti-CD46 y anti-CD59</p> <p>Lipocalina 2</p> <p>VEGFA</p> <p>AMCase y CHI3L1</p> <ul style="list-style-type: none"> Fetuina-A APRIL CSF céls. S/GPL HMGB1 TOB1 <p>S100B y ferritina</p> <p>Isoprostanos</p> <p>Oxiesteroles</p> <p>Pentosidina</p> <ul style="list-style-type: none"> Tau 14-3-3 NAA y NSE <p>Anti-Tub y b-Tub</p> <p>Anti-NEFL</p> <p>Factores neurotróficos</p> <ul style="list-style-type: none"> Tregs KCNK5 FGF2 y PDGF-AA gMS 1 MV mieloides sAPP, Aβ péptidos <p>Moléculas relacionadas con la apoptosis</p> <p>Moléculas de señalización</p> <ul style="list-style-type: none"> GWAS Genes candidatos CIITA APLA IL-17F ABCB1, ABCG2 IL-21 	<p>Anti-EBNA</p> <p>KFLC</p> <p>IGM OB</p> <p>NCAM1</p> <p>Metabolitos del NO</p> <ul style="list-style-type: none"> MMP9 MBP SPP1 CXCL13 GFAP BDNF KCNJ10 <p>Reacción MRZ</p> <p>CHI3L1</p> <p>Factor del Complemento H</p> <ul style="list-style-type: none"> IFN tipo I GPC5 <p>HLA-DRB1 04:01, HLA-DRB 04:08</p> <ul style="list-style-type: none"> IL-17 BAFF TNF, IL-12, IL-23 Genes GWAS NEFH NEFL 25(OH) vit D <p>Células CD56^{bright} NK</p>	<p>Anti-NZ</p> <p>NAb</p> <p>IgG OB</p> <p>Índice IgG</p> <p>Anti-AQP4</p> <p>Virus anti-JC</p> <p>Anti-VZV</p> <p>Anti-MOG</p>

MMP: metaloproteasa de matriz; C3/C4b: componentes de complemento C3 y C4b; sCD146, s CD146, sCD14, sCD14, sHLA, sHLA-G, sHLA-G: factores solubles; sNogo-A: soluble Nogo-A; anti-Nogo-A: anticuerpos anti-Nogo-A; anti-MBP: antiproteína básica de la mielina; anti-MOG: antiproteína oligodendroglítica de la mielina; anti-HHV-6: antiherpesvirus humano 6; VEGFA: factor de crecimiento endotelial tipo A; AMCase: quitinasa del ácido mamálico; Chit: quitinasa 1 (quitotriosidasa); TNFSF13 (también conocido como APRIL): superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 13; S/GPL: títulos de anticuerpos antisulfatido y antiglucocifingolípido; HMGB1: factor de alta movilidad tipo 1; TOB1: transductor de ERRB2.1; NAA: ácido N-acetilaspartato; NSE: enolasa neuronal específica; anti-Tub: anticuerpos antitubulina; β -Tub: β -tubulina isoformas II and III; anti-NEFL: anticuerpos anticadenas ligeras de neurofilamentos; Tregs: células T reguladoras; KCNK5: subfamilia de los canales de potasio K miembro 5; FGF2: factor de crecimiento de fibroblastos 2; PDGF-AA: factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA; anti-Glc(x,4) Glc(x) IgM: anticuerpos gMS1; MV mieloides: microvesículas mieloides; sAPP: proteína precursora del amiloido soluble; péptidos Amiloido β ; GWAS: estudio de asociación del genoma completo; CIITA: *class II transactivador*; APLA: anticuerpos antifosfolípidos; ABCB1: cinta de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1; ABCG2: cinta de unión a ATP, subfamilia G, miembro 2; anti-EBNA: anticuerpos antiantígenos nucleares de Epstein-Barr virus; KFLC: cadenas ligeras libres-k; OB: bandas oligoclonales; NCAM1: molécula de adhesión de células neurales 1; NO: metabolitos de óxido nítrico, nitratos y nítritos; SPP1 (también conocida como osteopontina): fosfoproteína secretada neural 1; CXCL: CXC ligando 1; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; KCNJ10 (también conocido como KIR4.1): canal de rectificación interior de potasio, subfamilia J, miembro 10; reacción MRZ: respuesta inmunitaria humorar intratecal contra el sarampión, la rubéola y el virus varicela zóster; CHI3L1: quitinasa-3-like proteína 1; GPC5: glicopícano-5; BAFF: factor de activación de células B; TNF: factor de necrosis tumoral; NEFH: neurofilamentos de cadena pesada; NEFL: neurofilamentos de cadena ligera; 25(OH) vit D: 25-hidroxivitamina D; células CD56^{bright} NK: CD56^{bright} natural killers; anti-NZ: anticuerpos antinatalizumab; NAb: anticuerpos neutralizantes; anti-AQP4: anticuerpos antiacuaporina 4; anti-JC virus: anticuerpos antivírus JC; anti-VZV: anticuerpos anti virus varicela zóster.

Adaptada de Paul, et al., 2019.

acúmulo de la discapacidad y conversión más rápida desde CIS a EMRR y de esta a EMSP³⁵⁻³⁹.

Biomarcadores de fluidos corporales

Líquido cefalorraquídeo

La presencia de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulina (Ig) G es un factor predictivo independiente de conversión del RIS a CIS y del CIS a EM clínicamente definida. También se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para el acúmulo de discapacidad a largo plazo. Están presentes en más del 95% de los pacientes y, aunque no sean patognomónicas de la EM, demuestran la naturaleza inflamatoria de las lesiones⁴⁰⁻⁴².

Por otra parte, hasta un 40% de los pacientes con EM presentan BOC de IgM. En un 80% de estos casos, las BOC de IgM reconocen fosfatidilcolina como único antígeno, motivo por el que se las llamó lipidoespecíficas. Varios estudios han demostrado que la presencia de este tipo de BOC se asocia con un peor pronóstico: conversión precoz de CIS a EMCD, mayor tasa anual de brotes al principio de la enfermedad, mayores puntuaciones en la EDSS, mayor velocidad de conversión a formas EMSP, mayor carga lesional (T2, T1) y mayor atrofia cerebral.

También se ha demostrado que los pacientes con BOC IgM lipidoespecíficas tienen peor respuesta a los interferones, mejor respuesta a tratamientos más eficaces y menor riesgo de complicaciones graves con estos, como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con natalizumab independientemente del estado del anticuerpo del virus JC (John Cunningham)⁴³⁻⁵¹.

Sangre y suero

Se ha descrito una ingente cantidad de biomarcadores en sangre o en suero que indican inflamación (citocinas, moléculas de membrana, factores de muerte celular programada, subtipos celulares, micro-RNA), daño neurológico (antiproteína básica de la mielina, glucoproteína oligodendrocítica de la mielina, neurofilamentos) o respuesta a tratamientos. Los que realmente se utilizan en la práctica clínica son:

- Anticuerpos neutralizantes, antiinterferón y antinatalizumab, que pueden indicar una menor eficacia de la medicación o un mayor número de efectos secundarios relacionados con esta^{52,53}.
- Anticuerpos antiacuaporina-4, biomarcadores diagnósticos de neuromielitis óptica (NMO)⁵⁴.
- Anticuerpos antiglucoproteína de la mielina del oligodendrocito (anti-MOG), presentes en

una gran variedad de enfermedades desmielinizantes, como: EM atípica, NMO con anticuerpos antiacuaporina negativos, neuritis ópticas y mielitis idiopáticas, encefalitis de tronco y corticocerebrales o encefalomielitis aguda diseminada⁵⁵.

- Anticuerpos anti-JC, utilizados en la estratificación del riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab⁵⁶.
- Anticuerpos antivirus varicela zóster, utilizados en la estratificación del riesgo de infecciones por varicela zóster en pacientes tratados con fingolimod, alemtuzumab y cladribina.

BIMARCADORES CON FUTURO PROMETEDOR

Neurofilamentos de cadena ligera

Los neurofilamentos forman parte del citoesqueleto de las neuronas y de sus axones, tienen funciones de soporte, participan en la conducción nerviosa y pueden ser de tres tipos: cadena pesada, intermedia y ligera, en función de la disposición de sus proteínas. Por regla general, suelen liberarse tras daño axonal. Estudios recientes apuntan a que los neurofilamentos de cadena ligera (NF-L) llegarán a ser los más consistentes y sólidos marcadores en la EM.

Los niveles de NF-L en LCR han demostrado utilidad para predecir los resultados clínicos y radiológicos de fármacos como el fingolimod o el natalizumab. Sin embargo, es una técnica demasiado cruenta como para hacer un seguimiento regular.

En las últimas tres décadas ha habido un avance técnico extraordinario en la detección de neurofilamentos en sangre hasta llegar a la actual técnica SiMoA (*Single-Molecule enzyme-linked immunosorbent Assay*), 126 y 25 veces más sensible, respectivamente, que los métodos de detección por ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) regular o la electroquimioluminiscencia. Sin embargo, los hallazgos de los estudios actuales no son completamente concluyentes. En ocasiones se ha visto un aumento de NF-L en pacientes con CIS o RIS que luego hacen conversión a EMRR, aunque no hubo correlación entre la concentración de NF-L y la gravedad de los síntomas o las lesiones captantes de gadolinio en la RM. Estas diferencias podrían explicarse por las pequeñas muestras de los estudios, su diseño retrospectivo o los cambios en los criterios diagnósticos para el CIS.

Lo que sí parece claro es que, independientemente del tipo de tratamiento modificador de la enfermedad, la mayoría de los investigadores han detectado una correlación inversa entre los niveles

de NF-L y el tratamiento. Se encontraron niveles más bajos de NF-L en pacientes tratados en comparación con individuos sin tratamiento previo, y también se ha demostrado que los niveles de NF-L disminuyen en los estudios de seguimiento del tratamiento modificador de la enfermedad en comparación con los pacientes sin tratamiento. Los niveles de NF-L en suero son estables en pacientes sin tratamiento previo o cuando cambian a un tratamiento de eficacia similar, pero disminuyen cuando los pacientes cambian a medicamentos con mayor eficacia o cuando los medicamentos se inician tras estar sin tratamiento previo. Los niveles séricos de NF-L disminuyen después del inicio de interferón beta, natalizumab, fingolimod o rituximab⁵⁷⁻⁶¹.

Otros

Otros marcadores moleculares (quitinasa 3-like, quimiocina CXCL13, anticuerpos anti-KIR4.1, transductor del ERRB2.1, apolipoproteína E, micro-RNA, lipopéptidos asociados a la microbiota, osteopontina) y de imagen (tomografía de coherencia óptica, nuevas técnicas de RM) son motivo de investigación desde hace varios años y, en algunos casos, se postulan como prometedores candidatos⁶².

BIBLIOGRAFÍA

- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387-94.
- Mallada-Frechin J, Matias-Guiu GJ, Martin R, Lopez-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltran I, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi Health district. *Rev Neurol.* 2000;30(12):1131-4.
- Atlas of multiple sclerosis database [Internet]. Londres: Multiple sclerosis International Federation; 2018 [fecha de consulta: 26/03/2019]. Disponible en: <http://www.atlasofms.org>
- Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM.* 2004;97(10):671-6.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:287-300.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
- Paul A, Comabella M, Gandhi R. Biomarkers in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(3).
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129:606-16.
- Rummarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain.* 1993;116:117-34.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003;126:770-82.
- Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arramíbide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138:1863-74.
- Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans versus Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;63:2039-45.
- Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, Kister I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Mult Scler.* 2017;23:1554-7.
- Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: both genetics and environment matter. *Neurology.* 2017;88:1218-25.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73:1996-2002.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129:606-16.
- Koch MW, Cutter G, Stys PK, Yong VW, Metz LM. Treatment trials in progressive MS—current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:496-503.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Longterm follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9:260-74.
- Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2016;80:89-100.
- Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85:722-9.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain.* 1991;114:1045-56.
- Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68:376-83.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998;339:285-91.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131:808-17.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002;346:158-64.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler.* 2015;21:1013-24.
- Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology.* 1995;45:255-60.
- Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66:587-92.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castellijns JA, et al. Infratentorial lesions predict longterm disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004;61:217-21.
- Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology.* 2013;80:69-75.
- Arramíbide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castilló J, Río J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler.* 2018;24:301-12.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglesse M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9:e90509.
- 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.* 2014; 20:220-6.
- Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintore M, Arramíbide G, Nos C, Perkal H, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2013;19:1878-86.
- Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1082-91.
- Rojas JL, Patrucco L, Miguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging.* 2015;25:68-71.
- Calabrese M, Poretti V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 2012;135:2952-61.
- Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiel KA, Altmann DR, Fernando K, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain.* 2004;127:1101-7.
- Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol.* 1987;44:1041-4.
- McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain.* 1990;113:1269-89.
- Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espino M, Sadaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006;66:576-8.
- Viñar LM, Masjuan J, González-Perique P, Plaza J, Sadaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2003;53:222-6.
- Perini P, Ranzato F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):953-5.
- Jongen PJ, Nijeholt G, Lamers KJ, Doesburg WH, Barkhof F, Lemmens WA, et al. Cerebrospinal fluid IgM index correlates with cranial MRI lesion load in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2007;58:90-5.
- Viñar LM, Espino M, Cavanillas ML, Roldán E, Urcey E, De la Concha EG, et al. Immunological mechanisms that associate with oligoclonal IgM band synthesis in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2010;137:51-9.

47. Villar LM, Sadaba MC, Roldán E, Masjuán J, González-Porque P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest.* 2005;115:187-94.
48. Boscá I, Magraner MJ, Coret F, Alvarez-Cermeno JC, Simó-Castelló M, Villar LM, et al. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol.* 2010;226:143-6.
49. Magraner MJ, Boscá I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology.* 2012;54:5-12.
50. Boscá I, Villar LM, Coret F, Magraner MJ, Simó-Castelló M, Álvarez-Cermeno JC, et al. Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler.* 2010;16:810-5.
51. Villar LM, Costa-Frossard Masterman T, Fernandez O, Montalban X, Casanova B, et al. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol.* 2015; 77(3):447-57.
52. Giovannoni G, Munschauer FE III, Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:465-9.
53. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology.* 2007;69:1391-403.
54. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-15.
55. Fujihara K, Sato D, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Ogawa R, et al. Clinical and Experimental Neuroimmunology 9 (Suppl. 1), (2018) 48-55.
56. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017;16:925-33.
57. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schadelin S, Giardello A, et al. Serum Neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81:857-70.
58. Piehl F, Kockum I, Khademi M, Blennow K, Lycke J, Zetterberg H, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler.* 2018;24:1046-54.
59. Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 2017;89:2230-7.
60. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, Myhr KM, Torkildsen O, Wergeland S, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5:e422.
61. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(5):678-86.
62. Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:260-8.