

Volumen 1 Número 1 Octubre 2019

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

Formerly *Multiple Sclerosis*

Esclerosis múltiple espinal pura: Una entidad posible novedosa dentro del espectro de la enfermedad esclerosis múltiple

Tratamiento de la neuromielitis óptica con azatioprina: Práctica clínica de 20 años

Un marco de trabajo para la medición y armonización de los estudios de investigación etiológica de la esclerosis múltiple pediátrica: *The Pediatric MS Tool-Kit*

HS
Pharma Solutions





Respuestas Múltiples

Programa para pacientes de Synthon-Bagó

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



Instrucción
domiciliaria
personalizada



Kit de inicio
y material
educativo



Atención
a consultas



Asesoramiento
para gestión
de trámites

Te invitamos a tomar contacto con nosotros

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

✉ programa@synthonbago.com.ar

🌐 www.synthonbago.com.ar



Synthon-Bagó

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

MSJ

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

Multiple Sclerosis Journal is affiliated withECTRIMS andACRTRIMS

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

The journal for your research in the following areas:

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

Outstanding information presented in a topical based format.

Abstracting and indexing

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

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

Rights & Permissions

For all rights or permissions queries please contact the Rights & Permissions Department:
SAGE Publications, 1 Oliver's Yard, 55 City Yard, London EC1Y 1SP, UK

Email: journals-permissions@sagepub.co.uk

Fax: +44 (0)20 7324 8600 marked for the attention of the Rights & Permissions Department

WWW

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

Copyright information

© SAGE Publications Ltd, 2019

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

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



MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

journals.sagepub.com/home/msj

Editorial Board

Nathalie Arbour
Université de Montréal, Canada

Sergio Baranzini
University of California San Francisco, USA

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

Ralph Benedict
University of Buffalo, USA

Jeff Bennett
University of Colorado, Denver, USA

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

Simon Broadley
Griffith University, Australia

Peter A Calabresi
Johns Hopkins, USA

Nancy Chiaravalloti
Kessler Foundation, USA

Olga Ciccarelli
*University College London, Institute of
Neurology, UK*

Manuel Comabella
*Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya,
Spain*

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

Gary Cutter
University of Alabama at Birmingham, USA

Ulrik Dalgas
Aarhus University, Denmark

Gabriele DeLuca
University of Oxford, UK

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

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

Martin Duddy
Royal Victoria Infirmary, UK

Ranjan Dutta
Cleveland Clinic, USA

Franz Fazekas
Universitätsklinik für Neurologie, Austria

Anthony Feinstein
University of Toronto, Canada

Peter Feys
Hasselt University, Belgium

Robert Fox
Cleveland Clinic, USA

Robin Franklin
University of Cambridge, UK

Mark Freedman
The Ottawa Hospital-General Campus, Canada

Jennifer Freeman
University of Plymouth, UK

Reinhard Hohlfeld
Ludwig-Maximilians University, Germany

Hanneke Hulst
VU MS Centre Amsterdam, Netherlands

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

Tomas Kalincik
University of Melbourne, Australia

Joep Killestein
*VU University Medical Center, Amsterdam, The
Netherlands*

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

Jun-ichi Kira
Kyushu University, Japan

Editor-in-Chief

Alan J Thompson
Faculty of Brain Sciences, UCL, UK

Editor for the Asia Pacific

William (Bill) Carroll
*Sir Charles Gairdner
Hospital, Australia*

Editor for the Americas

Jeffrey Cohen
Cleveland Clinic, USA

Editor for Europe

Jeroen Geurts
*VU University Medical
Center, Amsterdam,
The Netherlands*

Editor for Topical Reviews

Alex Rae-Grant
Cleveland Clinic, USA

Co-editors for Controversies in MS

Jaume Sastre-Garriga
*Centre d'Esclerosi
Múltiple de Catalunya
(Cemcat), Spain*

Matilde Inglese
*Mount Sinai School of
Medicine, USA*

Editor for Clinical Cases/Social Media Editor

Wallace Brownlee
University College London, UK

Co-editor

Bernhard Hemmer
*Technische Universität München,
Germany*

Associate Editors

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

Jack Antel
*Montreal Neurologic
Institute, Canada
[ACTRIMS representative]*

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

Editor en español

Dr. Carlos Alejandro Vrech

Tanja Kuhlmann
University of Münster, Germany

Catherine Lubetzki
Salpêtrière Hospital, France

Ruth Ann Marrie
University of Manitoba, Canada

Gianvito Martino
San Raffaele Scientific Institute, Italy

Veronique Miron
University of Edinburgh, UK

Xavier Montalban
Vall d'Hebron University Hospital, Spain

Kassandra Munger
Harvard School of Public Health, USA

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

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

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

Maria Rocca
San Raffaele Hospital, Italy

Shiv Saidha
John Hopkins Hospital, USA

Maria Pia Sormani
University of Genoa, Italy

Mar Tintore
Hospital Vall d'Hebron, Spain

Carmen Tur
University College London, UK

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

Editorial Office/Submissions Co-ordinator Rowena Kemp



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

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL

MSJ

INFORME BREVE

6 Esclerosis múltiple espinal pura: Una entidad posible novedosa dentro del espectro de la enfermedad esclerosis múltiple

Jie Ping Schee y Shanthy Viswanathan

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

13 Tratamiento de la neuromielitis óptica con azatioprina: Práctica clínica de 20 años

Denis Bernardi Bichuetti, Marília Mamprim de Moraes Perin, Nilton Amorim de Souza y Enedina Maria Lobato de Oliveira

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

25 Un marco de trabajo para la medición y armonización de los estudios de investigación etiológica de la esclerosis múltiple pediátrica: *The Pediatric MS Tool-Kit*

Sandra Magalhaes, Brenda Banwell, Amit Bar-Or, Isabel Fortier, Heather E Hanwell, Ming Lim, Georg E Matt, Rinze F Neuteboom, David L O'Riordan, Paul K Schneider, Maura Pugliatti, Bryna Shatenstein, Catherine M Tansey, Evangeline Wassmer y Christina Wolfson

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

Informe breve

Multiple Sclerosis Journal

2019, Vol. 25(8) 1189–1195

DOI:
10.1177/1352458518775912

© The Author(s), 2018.

Pautas de reutilización del
artículo: [sagepub.com/
journalspermissions](http://sagepub.com/journalspermissions)Correspondencia a:
JP ScheeDepartment of Neurology,
Kuala Lumpur General
Hospital, Jalan Pahang,
Wilayah Persekutuan, Kuala
Lumpur 53000, Malaysia.
scheejieping@hotmail.comViswanathan S
Department of Neurology
Kuala Lumpur General
Hospital, Jalan Pahang,
Wilayah Persekutuan, Kuala
Lumpur 53000, Malaysia.
shivenda70@yahoo.comJie Ping Schee
Shanthi Viswanathan
Department of Neurology,
Kuala Lumpur General
Hospital, Kuala Lumpur,
Malaysia

Esclerosis múltiple espinal pura: Una entidad posible novedosa dentro del espectro de la enfermedad esclerosis múltiple

Jie Ping Schee y Shanthi Viswanathan

Resumen: Identificamos retrospectivamente a cinco pacientes con mielitis parcial recidivante de segmento corto, cuyas características clínicas y paraclínicas fueron sugestivas del tipo de esclerosis múltiple (EM) de la médula espinal, aunque no cumplía estrictamente los criterios McDonald 2017. Notablemente, estos pacientes no habían desarrollado ninguna lesión cerebral típica similar a la EM, a pesar de las repetidas evaluaciones de neuroimagen durante años. Una exhaustiva evaluación para diagnósticos diferenciales de EM y otras causas de mielitis transversa, particularmente trastornos del espectro de neuromielitis óptica fueron consistentemente negativos en el seguimiento longitudinal. Por lo tanto, postulamos una posible entidad, EM espinal pura que puede representar una nueva forma frustra dentro del espectro de la enfermedad EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, espinal pura, mielitis parcial de segmento corto, criterios de McDonald, desmielinización, terapias modificadoras de la enfermedad.

Fecha de recepción de datos: 28 de enero de 2018; revisado: 18 de abril de 2018; aceptado: 18 de abril de 2018

Introducción

El documento de posición sobre los criterios McDonald 2017 destaca oportunamente la necesidad de una cuidadosa deliberación e investigación adicional sobre ciertos tipos de condiciones de desmielinización atípica con presentaciones atípicas.¹ Por la presente, destacamos una cohorte de pacientes asiáticos con mielitis parcial pura de segmento corto recidivante (SSPM, *short-segment partial myelitis*), es decir, esclerosis múltiple espinal pura (EM), que puede representar una nueva forma frustra dentro del espectro de enfermedad EM.

Objetivo

Identificar pacientes con EM espinal pura y describir el fenotipo al tiempo que se justifica el establecimiento de dicho postulado diagnóstico.

Método

Un solo neurólogo (S.V.) revisó retrospectivamente 493 registros médicos consecutivos de pacientes en la Base de Datos de Enfermedades Desmielinizantes en el *Kuala Lumpur General Hospital*, Malasia. La Figura 1 muestra el algoritmo de inclusión y exclusión de pacientes. Postulamos que los pacientes con EM espinal pura eran pacientes con (1) SSPM recidivante/recurrente, (2) positividad tras la prueba de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), (3) resonancia magnética (RM) de cerebro que no cumple con los criterios McDonald 2017, (4) buena respuesta al interferón y otras terapias modificadoras de la enfermedad EM (TME) y (5) que todos los pacientes tenían descartados otros diagnósticos alternativos. Se excluyeron todos los pacientes con mielitis debido a enfermedades con inflamación desmielinizante idiopática no EM (IID, *idio-*

pathic inflammatory demyelinating diseases) y no IID (ver Figura 1).

Se definió como buena respuesta a TME en EM con: (1) recuperación del estado funcional, es decir, Escala del estado de discapacidad expandida (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) en la línea de base/cerca de la línea de base o enfermedad estable sin empeoramiento de la línea de base EDSS > 1.0 punto en el transcurso de TME, (2) significativa reducción en la tasa anualizada de recaída (TAR) y (3) ninguna mejora en las lesiones con una nueva resonancia magnética T2 o con Gadolinio durante la TME.

Resultados

Se identificaron cinco pacientes mujeres con EM espinal pura. Su edad promedio al inicio de la enfermedad: 30 años; duración media de la enfermedad: 13 años y duración promedio de seguimiento: 11 años.

Características clínicas

Cuatro pacientes demostraron un curso de recaída-remisión, mientras un paciente demostró un curso recidivante progresivo (ver Figuras suplementarias 1–5; ver Tabla 1).

Todos los cinco pacientes presentaron mielopatía recurrente parcial, pero no demostraron características para sugerir lesión cortical, cerebelosa, tronco encefálico, área postrema o del tracto visual, tanto en el inicio de la enfermedad como en el seguimiento. Sus ataques consistieron en SSPM con EDSS promedio: 5,5 (rango: 2,5–7,0) durante los ataques. El nadir EDSS fue de 7,0 en la paciente 3 porque no pudo caminar \geq 20 m. y optó por deambular en silla de ruedas durante los

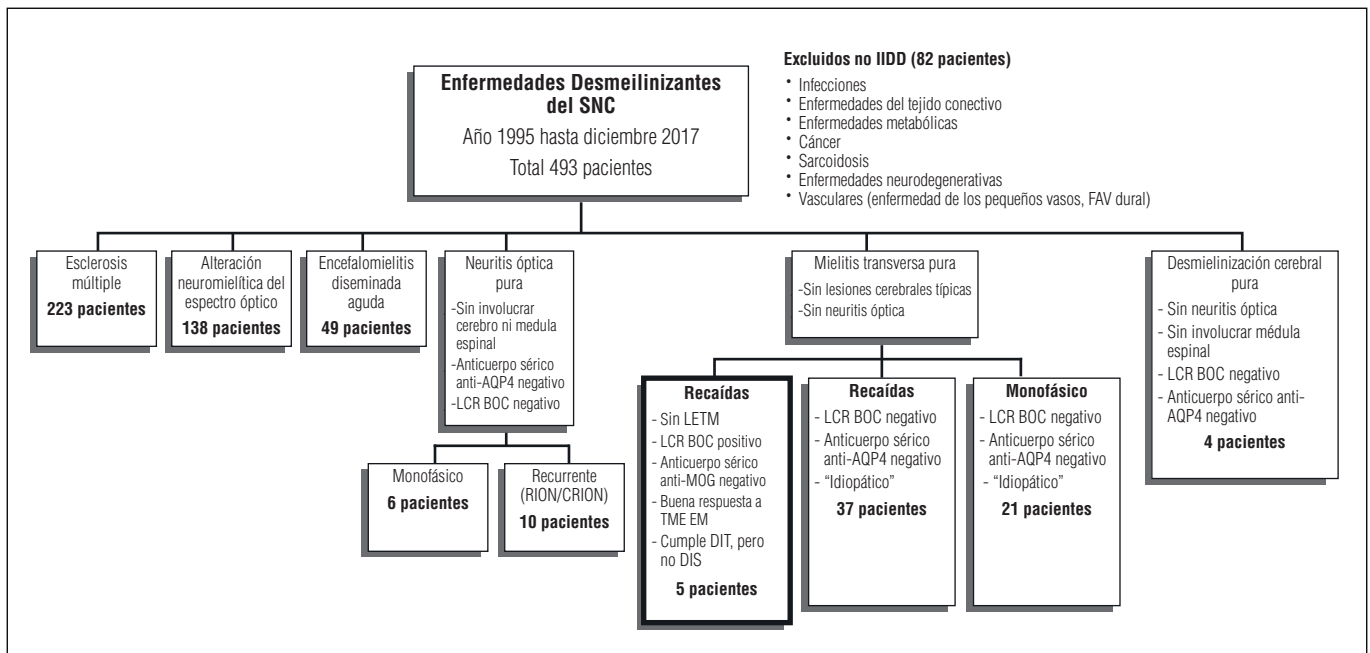


Figura 1. Procesos de inclusión y exclusión que terminaron con la selección de cinco pacientes con esclerosis múltiple espinal pura.

Entre los 493 pacientes consecutivos con enfermedades desmielinizantes del SNC en nuestra Base de datos de enfermedades desmielinizantes que abarca desde el año 1995 hasta diciembre de 2017, 223 pacientes fueron diagnosticados con esclerosis múltiple (EM) y cumplieron con los criterios de McDonald de 2017; 138 pacientes fueron diagnosticados con trastorno del espectro de neuromielitis óptica después de cumplir con los criterios de diagnóstico NMOSSD 2015, 49 pacientes fueron diagnosticados con encefalomiелitis aguda diseminada, 16 pacientes con neuritis óptica pura, pacientes con desmielinización cerebral pura y 63 pacientes con mielitis transversa pura. Entre estos 63 pacientes sin lesiones cerebrales tipo EM típicas ni neuritis óptica, 5 de ellos experimentaron mielitis transversa longitudinalmente extensa de segmento corto recidivante/recurrente. Estos 5 pacientes nunca habían desarrollado mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM). Además, resultaron positivos para bandas oligoclonales (BOC) de LCR, repetidamente negativos para anticuerpos anti-aquaporin 4 (AQP4) sérico, negativo para el anticuerpo anti-MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, glucoproteína oligodendrocítica de mielina) sérico, y demostraron buena respuesta a las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) de la EM cuando se inició. Estos 5 pacientes cumplieron los criterios de diseminación a tiempo (DIT) pero no los criterios de diseminación en el espacio (DIS) de los criterios de McDonald 2017. 82 pacientes con enfermedades desmielinizantes inflamatorias no idiopáticas (no IIDD) como se enumeraron, se excluyeron del análisis. Anti-MOG: anti-glucoproteína oligodendrocítica de mielina; BOC: bandas oligoclonales; CRION: neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica; DIT: difusión en el tiempo; DIS: difusión en el espacio; FAV: fistula arteriovenosa; IIDD: enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas; LCR: líquido cefalorraquídeo; LETM: mielitis transversal longitudinalmente extensa; RION: neuropatía óptica inflamatoria recurrente; TME: terapias modificadoras de la enfermedad.

peores ataques. Sus ataques fueron en su mayoría sensibles a los esteroides, con buena recuperación como se evidencia por el retorno de la potencia motora de la extremidad y un EDSS a la línea de base/cerca de la línea de base.

Las evaluaciones cognitivas a través de la Evaluación cognitiva de Montreal y la Prueba de modalidades de dígitos y símbolos no revelaron daño obvio.

Hallazgos de laboratorio y neurofisiológicos

Los análisis de LCR apareados y BOC séricas en cuatro pacientes demostraron BOC en LCR, pero no en suero. El paciente 5 rechazó la punción lumbar. Estuvieron ausentes resultados atípicos de LCR de EM¹. Ninguno fue anticuerpo anti-AQP4 positivo a pesar de las evaluaciones repetidas. Cuatro pacientes resultaron negativos para anticuerpo anti-glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG). Se registraron potenciales evocados visuales normales con potenciales evocados somatosensitivos anormales (ver Tabla 2).

El análisis exhaustivo para diagnósticos alternativos de mielitis, a saber, infecciones, enfermedades de tiroides y otras enfermedades metabólicas, enfermedades vasculares, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, sarcoidosis, síndrome de Behcet y cribado paraneoplásico, fue consistentemente negativo.

Neuroimagen del cerebro y la columna vertebral completa

La RM secuencial del cerebro y la columna vertebral completa (cervical, torácica y lumbosacra) no mostró trastorno del espectro de neuromielitis óptica por EM (NMOSSD) como diseminación en el espacio (DIS; ver Tabla 2). En ausencia de lesiones cerebrales tipo EM típicas,¹ los cinco pacientes desarrollaron lesiones periféricas de la médula con longitudes de ≤ 2 segmentos vertebrales a diferentes niveles de la médula cervical y torácica (ver Figura 2).

Ellos demostraron diseminación en el tiempo (DIT) simultáneamente en una sola exploración a través de (1)

Tabla 1. Antecedentes y características clínicas de pacientes con EM espinal pura.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Fundamento					
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Etnia	Malayo	Indio	Malayo	Malayo	Malayo
Comorbilidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Cáncer de mama izquierdo Estadio IB 2013	Ninguna
Historial familiar	No destacable	No destacable	No destacable	No destacable	No destacable
Presentación					
Edad al inicio de la enfermedad (años)	31	30	26	29	34
Edad en la primera visita	31	36	35	29	34
Edad al diagnóstico	37	36	36	29	34
Duración de la enfermedad (años) ^a	23	16	14	9	6
Duración de seguimiento (años) ^a	23	10	5	9	6
Signos y síntomas de presentación	Debilidad del miembro inferior; poder MRC grado 4	Entumecimiento y parestesia del miembro inferior	Entumecimiento de las extremidades inferiores y debilidad; potencia MRC grado 4	Parestesia del miembro inferior	Debilidad del miembro inferior; potencia MRC grado 4
Otros síntomas^b					
Visual	No	No	No	No	No
Cortical	No	No	No	No	N
Cerebeloso	No	No	No	No	No
Tronco encefálico	No	No	No	No	No
Área postrema	No	No	No	No	No
Examen físico^b					
Campo visual, agudeza y visión color	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Reflejos pupilares	Intactos	Intactos	Intactos	Intactos	Intactos
Fundoscopia	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Evaluación cognitiva					
MoCA	27/30	29/30	29/30	Ninguno	30/30
SDMT (oral)	56	51	63	Ninguno	70
Curso de la enfermedad	Recaída-remitente	Recaída-remitente	Recaída progresiva	Recaída-remitente	Recaída-remitente
EDSS basal					
Promedio ^d	2,5	2,0	4,0	1,5	3,0
Rango	1,5–4,0	1,0–2,0	2,5–7,0	1,0–1,5	2,5–4,5
Ataques/recaídas					
EDSS ^e Promedio	5,5	6,0	6,5	3,0	6,0
Rango ^f	4,0–6,5	3,0–6,5	5,5–7,0	2,5–4,0	5,0–6,5
Recuperación	Buena	Buena	Buena, recuperación a la línea de base/EDSS inicialmente cerca de la línea de base, seguido de curso progresivo y empeoramiento de EDSS	Buena	Buena

EDSS: Escala de estado de Discapacidad ampliada de Kurtzke; MoCA: Evaluación Cognitiva de Montreal; MRC: Medical Research Council Scale, Escala del Consejo de Investigación Médica; SDMT: Prueba de Modalidades de Dígitos y Símbolos.

^aA marzo de 2018.

^bEn el inicio de la enfermedad, en la primera visita y en el seguimiento.

^cEvaluaciones realizadas por un neurólogo (S.V.) en marzo de 2018.

^dEDSS anual basal inclusive todos los EDSS de referencia anuales registrados durante años, es decir, el EDSS mejor registrado en el año en particular durante todo el año a través del seguimiento longitudinal.

^eEDSS promedio durante los ataques.

^fRango de EDSS durante cada ataque.

Tabla 2. Características de laboratorio, neurofisiológicas y de neuroimagen de pacientes con EM espinal pura.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Resultados del LCR					
BOC (enfoque isoelectrico)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Rechazado LP
Pleocitosis (> 50 células por mm ³)	No	No	No	No	N/A
Concentración de proteínas	< 100 mg/dL	< 100 mg/dL	< 100 mg/dL	< 100 mg/dL	N/A
Neutrófilos, eosinófilos o célula atípica	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	N/A
BOC sérico	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
IgG NMO-(AQP4-IgG)	No detectado 1. enero 2014 2. agosto 2015 3. marzo 2018	No detectado 1. octubre 2013 2. marzo 2015 3. marzo 2018	No detectado 1. mayo 2014 2. diciembre 2014 3. diciembre 2015 4. Marzo 2018	No detectado 1. marzo 2011 2. febrero 2012	No detectado en 1. junio 2012 2. octubre 2015 3. octubre 2016 4. febrero 2018 5. marzo 2018
Anticuerpos sérico anti-MOG (inmunofluorescencia indirecta)	No detectado en 1. enero 2015 2. marzo 2018	No detectado en marzo 2018	No detectado en marzo de 2018	No realizado Falleció en 2014	No detectado 1. enero 2015 2. marzo 2018
Potenciales evocados					
Visual	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Somatosensitivo	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal	Anormal
Neuroimagen					
RM de columna vertebral entera, que es cervical, torácica, columna lumbar y sacra con niveles de lesiones T2 detectadas ^a	1998: normal 1999: normal 2001: T6/T7 2002: T5 – T6, T8 2008: similar, sin nuevas lesiones 2011: similar, sin nuevas lesiones 2014: C2, C5 – C6, T4, T9 2015: C2, C5/C6 2016: lesiones similares en resolución 2017: lesiones similares en resolución	2006: T7 – T8 2009: C3, C4 y T7 – T8 2011: lesiones similares 2012: lesiones similares 2013: lesiones similares 2015: lesiones similares 2017: lesiones similares; resolución y reducción en tamaño	2013: C1 (unión cervicomedular), T11 – T12 (presencia simultánea de lesiones aumentadas y no aumentadas por gadolínio) 2014: agrandamiento de la lesión C1 – C2, lesión similar T11-T12 2015: similar, sin nueva lesión 2016: similar, sin nueva lesión 2017: similar, sin nueva lesión	2006: C2, C3, C6 2006: C1/C2, C2/C3, C6/C7, T2/ T3, T4/T5 2007: nuevas lesiones en C3/ C4, T6/T7 2009: similar, sin nuevas lesiones 2011: nueva lesión en C5 2013: nueva lesión en C3	2012: C5 – C6 2013: similar, sin nueva lesión 2015: reducción en el tamaño de lesión C5-C6 2016: similar, sin nueva lesión 2017: nueva lesión en C3 – C4, T1 – T2 2017: sin nuevas lesiones; reducción en tamaño de viejas lesiones
Longitud SSPM	1–2 segmentos	1–2 segmentos	1–2 segmentos	1–2 segmentos	2 segmentos
RM cerebral paracortical, yuxtacortical, periventricular o lesión infratentorial	Ninguno detectado en los años 2001, 2002, 2008, 2011, 2014, 2015, 2016 y 2017	Ninguno detectado en los años 2006, 2009, 2011, 2012, 2015 y 2017	Ninguno detectado en los años 2013, 2014, 2015, 2016 y 2017	Ninguno detectado en los años 2006, 2007, 2009, 2011 y 2013	Ninguno detectado en los años 2012, 2013, 2015, 2016 y 2017
Atrofia cerebral ^b	No	No	No	No	No
Atrofia de médula espinal ^b	No	No	T11-T12	No	C5-C6
McDonald 2017	No cumplido	No cumplido	No cumplido	No cumplido	No cumplido
Criterios DIS	Cumplido	Cumplido	Cumplido	Cumplido	Cumplido
Criterios DIT					

anti-MOG: glucoproteínas oligodendroglíticas anti-mielina; BOC: bandas oligoclonales; DIS: diseminación en el espacio; DIT: diseminación en el tiempo; RM: resonancia magnética; SSPM: mielitis parcial de segmento corto.
^a Máquina 1.5T con vistas axial y sagital ponderadas en T1 y T2, recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) e imágenes T1 ponderadas antes y después con gadolínio.
^b Evaluación cualitativa de imágenes ponderadas T1 y FLAIR por un neurorradiólogo.

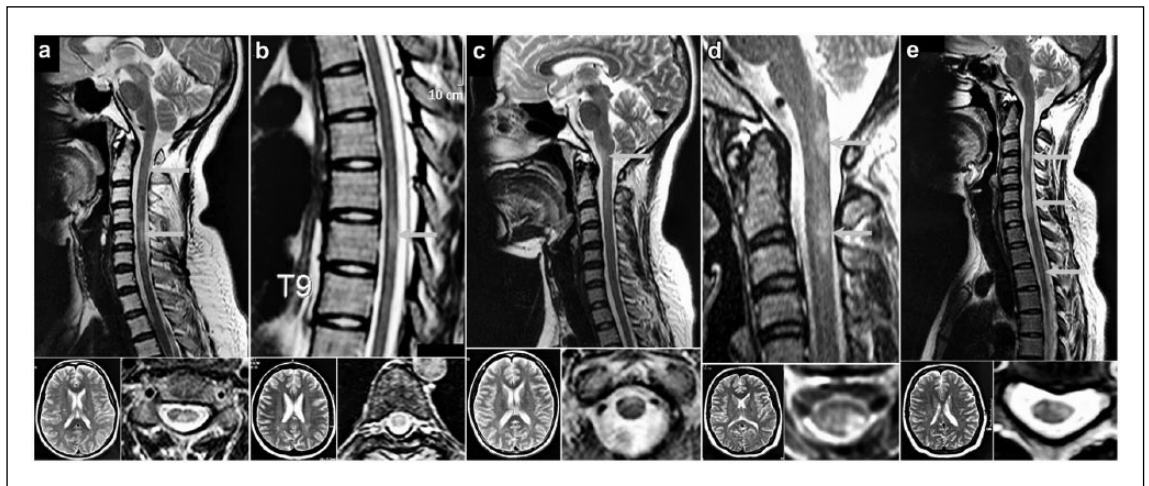


Figura 2. Imágenes de RM del cerebro y la médula espinal (vistas sagital y axial) de pacientes con esclerosis múltiple espinal pura.

Imágenes de RM sagital ponderada en T2 de la médula espinal que muestran lesiones T2 con una longitud de ≤ 2 segmentos vertebrales (flechas) mientras que las vistas axiales muestran lesiones de la médula periférica: (a) Paciente 1 con lesión C5-C6 mientras la lesión leve C2 estaba en resolución; (b) Paciente 2 con Lesión T7-T8; (c) Paciente 3 con lesión en la unión cervicomedular; (d) Paciente 4 con lesiones C1-C2 y C3-C4; (e) Paciente 5 con lesiones C3-C4, C5-C6 y T1-T2. Las imágenes cerebrales de RM de los cinco pacientes nunca habían mostrado ninguna lesión cortical, yuxtacortical, periventricular o infratentorial típica similar a la EM.

la presencia de lesiones tanto de las aumentadas con Gadolinio como de las no aumentadas y (2) la presencia de nuevas lesiones T2 o aumentadas con Gadolinio en exploraciones de seguimiento.

No se vieron lesiones de la médula espinal longitudinalmente extensas sugestivas de mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM). No hubo pérdida obvia de volumen cerebral (atrofia cerebral) tras una evaluación cualitativa por el neurorradiólogo.

Tratamiento y progreso

Estos pacientes demostraron, cuando fue iniciado, una buena respuesta a los interferones, así como cuando se cambió a otros TME, a saber, fingolimod debido a recaídas con interferón en el paciente 2 y teriflunomida debido efectos secundarios relacionados a la inyección en el paciente 1 (ver Tabla 3). Ningún paciente se deterioró mientras cumplía con los TME como se evidenció por su EDSS estable. Acumulativamente para estos cinco pacientes, TAR sin TME = 0,80; TAR en TME = 0,16; TAR relativo en TME = 0,20 y tasa de reducción en TAR mientras está en TME = 80% ($p < 0,001$; ver Tabla 4). Solo hubo tres recaídas verdaderas (dos en el paciente 2 como se mencionó y una en el paciente 3 por incumplimiento de interferón), a lo largo de los 18.5 años acumulativos en TME entre ellos. Radiológicamente, con el inicio de las TME, se observó resolución y reducción del tamaño de las lesiones existentes de la médula espinal, sin nuevas lesiones de esta.

La paciente 3 no cumplió y, posteriormente, terminó la terapia con interferón debido a efectos secundarios relacionados con la inyección y restricciones financieras. Ella demostró un curso progresivo con empeoramiento gradual de EDSS basal durante años. El paciente 5 que optó por terminar el TME debido a restricciones financieras, posteriormente recayó y desarrolló una nueva lesión medular T2 por RM, seguida por discapacidad relacio-

nada con el ataque. Mientras tanto, debido a embarazos recurrentes y necesidad de amamantar, no se inició TME para la paciente 4, que demostró acumulación de nuevas lesiones asintomáticas de la médula T2 a través de los años.

Discusión

La revisión de literatura usando PubMed con términos MeSH "Esclerosis múltiple", "mielitis recurrente" y "mielitis corta" no reveló ningún informe existente sobre la columna espinal EM pura. Estos cinco pacientes no cumplieron los Criterios McDonald 2017¹ ni los Criterios 2015 Internacionales de NMOSD.² Por lo tanto, postulamos que puede representar una entidad novedosa, nunca reportada, de EM espinal pura que debe ser establecida, definida y categorizada.

Estos pacientes demostraron características que sugieren una mielitis de tipo EM mientras se realiza NMOSD^{2,3} y otros IIDD improbablemente, a saber, (1) periférico en lugar de lesiones centrales de la médula espinal; (2) ausencia de LETM, neuritis óptica, síndrome del área postrema y encefalopatía; (3) BOC positivas de LCR; (4) anti-anticuerpo AQP4 repetidamente negativo; (5) anticuerpo anti-MOG negativo; (6) ataques con severidad moderada, pero buena recuperación, (7) buena respuesta a TME en EM con frecuencia de recaída controlada y sin deterioro clínico o radiológico mientras está en TME y (8) la presencia de curso progresivo en algunos. Hay informes que sugieren que los interferones y el fingolimod son ineficaces y pueden incluso exacerbar NMOSD.⁴⁻⁷ Por lo tanto, la respuesta de estos pacientes a los TME puede respaldar aún más una patología de tipo EM sobre NMOSD. Ninguno tenía atrofia cerebral o disfunción cognitiva. También se descartó patología relacionada con anti-MOG.⁸

El SSPM en el paciente 4 era improbablemente paraneoplásico, ya que el comienzo fue 7 años antes de la

Tabla 3. Tratamientos y evolución de pacientes con EM espinal pura.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
TME	1. IVIg regular (2001-2007) 2. IFN beta-1a (enero de 2014-septiembre 2015) 3. Teriflunomida (septiembre 2015 – en curso; discontinuado brevemente por 3 meses en 2017 debido a restricción financiera).	1. IFN beta-1b (marzo de 2009 – junio 2012) 2. Fingolimod (junio de 2012 - en curso)	IFN beta-1b (diciembre de 2014-marzo 2017) pero no obediente con el tratamiento; detenido a pedido debido efectos secundarios relacionados a la inyección y restricción financiera; después, no se inició TME debido a restricción financiera	No comenzó en vista de múltiples embarazos y necesidad de amamantamiento	IFN beta-1a (octubre 2012-diciembre 2015) Detenido en la solicitud debido a restricción financiera, no reiniciado
Respuesta a TME	Bueno; IFN cambió a teriflunomida debido a efectos colaterales relacionados con la inyección Recaída cuando la teriflunomida fue discontinuada brevemente por 3 meses en 2017 debido a restricción financiera	Buena y EDSS estable; remitido a fingolimod después de dos recaídas en IFN y debido a efectos colaterales relacionados con la inyección	No cumple con TME; curso demostrado de recaída progresiva	No empezó con TME, pero deambulando independientemente	Bien mientras estuvo en ello; después recaída dos veces después de detener IFN
TAR					
En TME	0	0,22	0,43	No aplicable	0
No en TME	0,74	3,00	1,00	0,44	1,33
EDSS					
Pre-TME	3,0	1,5	4,0	1,5 (sin TME)	3,0
EDSS Corriente (a partir de marzo 2018)	4,0 - teriflunomida en curso de tratamiento; 1 recaída con discapacidad relacionada con el ataque; por lo tanto, empeoró EDSS de 3,0 a 4,0 cuando se discontinuó TME brevemente durante 3 meses en 2017 debido a restricciones financieras	2,0 – con curso de tratamiento en marcha con fingolimod; empeoramiento de EDSS de referencia 2,0 debido a discapacidad relacionada a los ataques después de la recaídas en IFN	7,0: incumplimiento de TME con deterioro de EDSS a través del curso progresivo	1,5 (sin TME) en noviembre de 2014; falleció en un accidente de vehículo de motor en diciembre 2014	4,0: EDSS de referencia empeorado desde 3,0 a 4,0 debido a las dos recaídas y discapacidad relacionada con el ataque después de detener IFN

EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke; IFN: interferón; TAR: tasa anualizada de recaída; TME: terapias modificadoras de la enfermedad.

Tabla 4. Número acumulado de años, número de ataques, TAR y TAR relativo mientras está en TME y no en TME para los cinco pacientes acumulativamente.

	No. de año	No. de ataque	TAR	TAR relativo
En TME	18,5	3	0,16	0,20
No en TME	35	28	0,80	1,00

TAR: tasa anualizada de recaída; TME: terapias modificadoras de la enfermedad de la esclerosis múltiple.

aparición del cáncer de mama sin LETM ni discapacidad grave progresiva.^{9,10}

Conclusión

Los criterios de McDonald 2017 aluden correctamente a la presencia de grupos atípicos de desmielinización que requieren más investigación. Coincidimos compartiendo conocimientos sobre una cohorte de pacientes asiáticos

con SSPM recurrente que se asemeja fenotípicamente a la mielitis parcial de tipo EM con cursos de enfermedad progresiva y recurrente, aunque no cumplen los criterios de McDonald, ya que demostraron DIT durante años, pero DIS solo dentro de la médula espinal en ausencia de las lesiones típicas cerebrales de EM o del nervio óptico. Por la presente postulamos un posible diagnóstico de EM espinal pura, que puede representar una nueva

forma frustra dentro del espectro de la enfermedad EM, anunciando así la necesidad de continuar la investigación y exploración.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Director General de *Health Malaysia* por el permiso para publicar este trabajo. Los autores reconocen la contribución del Dr. Norzaini Rose bt Mohd Zain en la evaluación cualitativa del volumen cerebral por resonancia magnética, en particular sobre la presencia de atrofia cerebral. El Dr. Norzaini Rose es un neurorradiólogo que actualmente trabaja en el Departamento de Radiología, Hospital General de Kuala Lumpur, Malasia. Jie Ping Schee contribuyó al diseño del estudio, la adquisición de datos, el análisis e interpretación de los datos y la redacción del manuscrito. Shanthi Viswanathan contribuyó al concepto y diseño del estudio, al análisis e interpretación de datos, la supervisión de estudios, la redacción del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual.

Aprobación ética

Se obtuvo la aprobación ética para el estudio de Comité de Ética e Investigación Médica de Malasia (no de ref. 10503), válido por 1 año a partir de septiembre de 2017 hasta septiembre de 2018.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declararon que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y publicación de este artículo.

Fondos

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y publicación de este artículo.

Consentimiento informado

Se obtuvieron consentimientos informados de pacientes para la publicación de su información clínica e imágenes

de resonancia magnética. Para el paciente 4 que falleció, el consentimiento informado se obtuvo de sus familiares (hermana).

ORCID iD

Jie Ping Schee <https://orcid.org/0000-0002-4790-6198>

Referencias

1. Thompson AJ, Banwell BL, Frederik Barkhof, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17: 162–173.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
3. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84: 1165–1173.
4. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1: 180–187.
5. Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorders? *Mult Scler* 2012; 18(10):1480–1483.
6. Palace J, Leite MI, Nairne A, et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010; 67: 1016–1017.
7. Min JH, Kim BJ and Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2012; 18:113–115.
8. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82: 474–481.
9. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011; 76(24): 2089–2095.
10. Flanagan EP and Keegan BM. Paraneoplastic myelopathy. *Neurol Clin* 2013; 31(1): 307–318.

Tratamiento de la neuromielitis óptica con azatioprina: Práctica clínica de 20 años

Denis Bernardi Bichuetti, Marília Mamprim de Moraes Perin, Nilton Amorim de Souza y Enedina Maria Lobato de Oliveira

Resumen

Antecedentes: La neuromielitis óptica deriva en una discapacidad grave. El tratamiento preventivo incluye la administración de esteroides e inmunosupresores, y las indicaciones se fundamentan en estudios retrospectivos y observacionales.

Métodos: Se analizaron 158 pacientes con neuromielitis óptica en función del curso de la enfermedad, los factores pronóstico y la respuesta al tratamiento con azatioprina –un fármaco de bajo costo ampliamente disponible. La acumulación de la discapacidad se utilizó como criterio de valoración para la respuesta al tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 8 pacientes con enfermedad monofásica y 150 con enfermedad recidivante con una mediana de 7 años de duración de la enfermedad y 4.6 años de seguimiento. Todos los pacientes con recaída recibieron tratamiento preventivo, 100 con azatioprina. Solo el 30% alcanzó la puntuación de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) 6, y el 69% no presentó acumulación de discapacidad durante el seguimiento. El tiempo de tratamiento con azatioprina y prednisona se correlacionó inversamente con el riesgo de acumulación de discapacidad (*hazard ratio* (HR, cociente de riesgos) = 0,981 y 0,986, respectivamente; $p < 0,01$). Cada mes de tratamiento con azatioprina redujo la acumulación de discapacidad un 2,6% (HR = 0,974; $p < 0,01$), lo que corresponde a una disminución del 80% en la progresión de discapacidad según la EDSS durante 5 años.

Interpretación: Se informa menos acumulación de discapacidad que en series anteriores en pacientes con neuromielitis óptica: dos tercios de dichos pacientes no presentaron acumulación de discapacidad durante el seguimiento. La azatioprina utilizada desde el inicio temprano de la enfermedad se asoció sólidamente con el mantenimiento de la función neurológica y debería ofrecerse como una opción viable en situaciones de bajos recursos.

Palabras clave: Neuromielitis óptica, pronóstico, epidemiología, tratamiento, azatioprina

Recepción de datos: 9 de febrero de 2018; revisión: 3 de abril de 2018; aceptación: 21 de abril de 2018

Introducción

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central, distinta de la esclerosis múltiple (EM), asociada principalmente con el anticuerpo antiaquaporina 4 que afecta preferentemente el nervio óptico y la médula espinal.^{1,2} Su prevalencia se estima en 4-6/100.000 habitantes en todo el mundo y es más alta en Sudamérica y Asia, debido a que afecta a más personas de etnia asiática y africana.^{3,4} Sin embargo, es posible que el cálculo de estas cifras sea erróneo ya que existen más estudios provenientes de Norteamérica y Europa. De hecho, en dos estudios brasileños, el NMOSD abarcó entre el 15% y el 20% del total de la cohorte de enfermedades desmielinizantes idiopáticas.^{5,6} El tratamiento preventivo se fundamenta en una serie de casos y artículos de revisión en los que se evalúa el uso de inmunosupresores sistémicos, principalmente esteroides, la azatioprina, el micofenolato, el metotrexato y el rituximab,⁷⁻⁹ y solo se dispone de un único estudio comparativo directo entre el rituximab y la azatioprina limitado al seguimiento de 1 año.¹⁰

Brasil es un país con un sistema de salud mixto; mientras que algunas personas tienen acceso a servicios y tratamientos de alto costo, la mayoría depende de la atención sanitaria pública: el Sistema Único de Saúde (SUS) para el tratamiento y el suministro de medicamentos a pacientes ambulatorios.¹¹ La azatioprina y la prednisona son medicamentos de bajo costo suministrados por el SUS, y se han constituido en el régimen principal para el tratamiento del NMOSD en nuestro centro durante las últimas dos décadas. El objetivo principal de este estudio es revisar el tratamiento del NMOSD en nuestro centro y hacer foco en la azatioprina y la prednisona administradas en situaciones de la vida real.

Metodología

Este estudio es parte de una cohorte de pacientes con NMOSD de la Clínica de Neuroinmunología de la Universidade Federal de São Paulo.¹²⁻¹⁴ Los comités de ética de la universidad aprobaron el estudio y los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(8) 1150–1161

DOI:10.1177/
1352458518776584

© The Author(s), 2018.
Directrices para reutilizar
el artículo: [sagepub.com/
journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)

Correspondencia a
DB Bichuetti
Neuroimmunology Clinic,
Disciplina de Neurologia,
Universidade Federal de
São Paulo (UNIFESP), Rua
Botucatu, 740, São Paulo, SP
04023-900, Brasil.
bichuetti@unifesp.br
Denis Bernardi Bichuetti
Marília Mamprim de
Moraes Perin
Nilton Amorim de Souza
Enedina Maria Lobato de
Oliveira
Neuroimmunology Clinic,
Disciplina de Neurologia,
Universidade Federal de São
Paulo (UNIFESP),
São Paulo, Brasil

Definición de caso y criterios de inclusión

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a seguimiento por una enfermedad desmielinizante entre 1994 y el 31 de diciembre de 2015. Los criterios de inclusión fueron un cuadro clínico compatible con NMOSD según los criterios del *International Panel for NMO Diagnosis* (IPND)² y un seguimiento superior a 6 meses. Se revisaron las historias clínicas y los exámenes de los pacientes evaluados antes de la publicación de los criterios del IPND para determinar su diagnóstico. Todos los pacientes fueron evaluados en cuanto a enfermedades reumatológicas, hepatitis B/C, sífilis y HIV como parte de la investigación estándar para las enfermedades desmielinizantes. La presencia de cualquier síndrome infeccioso y la historia clínica incompleta se consideraron criterios de exclusión.

Se clasificó a los pacientes dentro del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica monofásica (NMOSDm) si presentaban una única recaída de neuritis óptica y mielitis transversa longitudinal extensa (LETM, *Longitudinal extensive transverse myelitis*), si la prueba de detección de anticuerpos antiaquaporina 4 arrojaba resultado negativo y si no habían recibido tratamiento inmunosupresor; se los clasificó dentro del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante (NMOSDr) si presentaban más de una recaída o resultado positivo en la prueba de anticuerpos antiaquaporina 4.^{2,15,16} El tiempo hasta el "evento inicial" se consideró como el intervalo para la aparición tanto de la neuritis óptica como de la mielitis aguda en un paciente, según lo definido por Wingerchuk et al.¹⁵ Considerando que el conocimiento y el tratamiento del NMOSD han cambiado drásticamente en los últimos 20 años,¹ dividimos la cohorte recidivante en dos: una incluyó todos los pacientes que habían sido atendidos alguna vez en la clínica, y la otra, solo aquellos con visitas de seguimiento regulares después del 1 de enero de 2013, incluidos los que habían fallecido. Esta división se creó para ofrecer una perspectiva general de los antecedentes del NMOSD en nuestra clínica y luego evaluar un grupo más uniforme, es decir, aquellos con información de seguimiento reciente. El NMOSDr se dividió en tres grupos de acuerdo con su cuadro clínico principal: neuromielitis óptica recidivante (NMOR, cuando se manifestaron dos de los tres síntomas principales, neuritis, LETM o síndrome del área postrema), mielitis transversa longitudinal extensa recidivante (LETMr, cuando solo se manifestó LETM) y neuritis óptica recidivante (NOR), cuando solo se manifestó neuritis óptica).

Recopilación de datos

Se recopilaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de las imágenes de resonancia magnética (RM) de todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Para evitar sesgos debido a la duración de la enfermedad, se normalizaron la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*)¹⁷ en la última visita de seguimiento y el número total de recaídas por el tiempo total de la enfermedad (en años); de este modo, se usó el índice de progresión (IP, EDSS/años de enfermedad) y la tasa anualizada de recaídas (TAR, recaídas/años de enfermedad) para evaluar la progresión de la enfermedad y su gravedad.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism versión 7.00 (GraphPad Software Incorporated®) y Stata version 14 (StataCorp LLC®). Se utilizó la prueba de D'Agostino-Pearson para evaluar la desviación de la normalidad; los datos se presentaron como media \pm desviación estándar si reunían los criterios de distribución normales y, en caso contrario, como mediana y cuartiles. Se utilizó la prueba de la *t* para los datos independientes o la prueba de Mann-Whitney cuando se compararon dos grupos; el análisis de la varianza se utilizó cuando se compararon múltiples grupos; y la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, cuando se consideró apropiado. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

Análisis del tratamiento

La mayoría de los pacientes recibieron un medicamento o una combinación de estos, como corticosteroides, azatioprina, metotrexato, micofenolato, ciclosporina, rituximab, ciclofosfamida, interferón β , acetato de glatiramer e inmunoglobulina intravenosa (IV). Desde 2006, la recomendación principal en nuestra clínica es la administración de azatioprina + prednisona,^{13,18,19} ya que estos medicamentos son reintegrados por SUS²⁰ y constituyen el centro de la evaluación terapéutica en este estudio. El tratamiento inmunosupresor se indicó en todos los pacientes con resultado positivo en la detección de anticuerpos antiaquaporina o con un ciclo de recaídas, independientemente del estado de los anticuerpos antiaquaporina. Los pacientes con un evento único y resultado negativo en la detección de anticuerpos antiaquaporina no recibieron tratamiento además de las inyecciones IV de esteroides para el evento clínico agudo, y fueron excluidos de este análisis.

Fue muy difícil recuperar los antecedentes completos de las recaídas en todos los tratamientos de cada paciente debido a los cambios en el sistema de registro de los pacientes, desde historias clínicas en papel diferentes hasta historias clínicas electrónicas. Dado que los pacientes con NMOSD no presentan una fase progresiva secundaria,²¹ se creó un índice de acumulación de discapacidad basado en la variación de la EDSS desde la primera visita de seguimiento hasta la última, como se realizó en los estudios de observación a largo plazo de EM:²² para alcanzar el "criterio de valoración 1" se consideró un aumento de $\geq 1,0$ en la variación de la puntuación de la EDSS; mientras que para alcanzar el "criterio de valoración 2", se consideró una variación en la puntuación de la EDSS de solo $\geq 0,5$. Los dos productos se analizaron como formas de evaluar la acumulación de discapacidad: el criterio de valoración 1 se consideró el criterio más indulgente, y el 2, el más estricto y menos tolerante con respecto a la acumulación de discapacidad. De esta manera, supusimos que si la progresión de la discapacidad era mínima durante el seguimiento, el paciente no sufría recaídas o las recaídas eran muy leves.

Las variables elegidas como factores pronóstico para cada criterio de valoración fueron las siguientes: edad de inicio (edad en la que se produjo la primera recaída), sexo, tipo de NMOSD (NMOR, LETMr y NOR), EDSS en la primera visita, tiempo de tratamiento con azatioprina y prednisona (período en el que cada paciente

usó alguna vez uno de cada medicamento, en meses), tiempo de tratamiento con cada medicamento durante la enfermedad (como porcentaje de la duración de la enfermedad que el paciente recibió cada tratamiento) y tiempo hasta el momento de la administración de prednisona o azatioprina (tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el comienzo de la administración de cada medicamento).

Los dos criterios de valoración diferentes se analizaron como datos de supervivencia, y el evento se definió como cada criterio de valoración descrito anteriormente. Por lo tanto, cuando no se alcanzó el aumento de valor en la EDSS, los datos fueron objeto de censura estadística en la última evaluación. La mediana de tiempos se calculó con el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia se compararon con la prueba de logaritmo. Para las covariables continuas (EDSS inicial, edad de inicio y tiempo con cada tratamiento/hasta cada tratamiento), se utilizó la regresión de Cox univariante. Para agrupar la influencia de los supuestos factores de riesgo, se aplicaron modelos de Cox multivariantes a través de procedimientos de selección a futuro que se obtuvieron del análisis univariante (es decir, para cada covariable, esto se relacionó con el criterio de valoración condicional con un valor de p límite en un modelo de regresión de 0,10). La variable que se relacionó con mayor solidez con el criterio de valoración (según el valor de p más pequeño por debajo del límite) se agregó al grupo de variables para el que se realizó el control.²³ Los valores de p inferiores a 0,05 en las pruebas bilaterales se consideraron estadísticamente significativos en la regresión de Cox multivariante.

Resultados

Se revisaron 1748 historias clínicas en total y se seleccionaron 216 para ser analizadas: se excluyeron 58 (37 estaban incompletas y 21 sin NMOSD) y se seleccionaron 158, entre ellas, 8 con NMOSDm y 150 con NMOSDr (de estas, 115 tuvieron un seguimiento regular después del 1 de enero de 2013; Tabla 1 y Figura 1). De toda la cohorte recidivante, 112 pacientes presentaron NMO, 16 LETMr y 22 NO (Tabla 2). Los tres cuadros clínicos iniciales fueron similares en cuanto a los aspectos demográficos y clínicos, con la excepción de que los pacientes con LETMr eran mayores y tuvieron un intervalo de tiempo hasta la segunda recaída más corto que los pacientes con NMO, y aquellos con NMO, en la última visita presentaron una puntuación de la EDSS más alta que los pacientes con NO (Tabla 2). Solo el 12% de los pacientes con NMOSDr no reunió los criterios diagnósticos de 2015 para NMOSD,² principalmente aquellos con NO o LETMr y resultado negativo en la prueba de detección de anticuerpos antiaquaporina 4. Los ocho pacientes con NMOSDm arrojaron resultado negativo en la detección de anticuerpos antiaquaporina 4, no recibieron inmunosupresores crónicos y presentaron mielitis aguda y neuritis óptica con un intervalo inferior a 30 días, similar a la cohorte original de Wingerchuk *et al.*¹⁵

Cinco de los ocho pacientes con NMOSDm presentaron datos de RM cerebral, y dos presentaron anomalías: uno, en el bulbo raquídeo y el otro, lesiones inespecíficas en la sustancia blanca del cerebro. Casi 140 de los 150 pacientes con NMOSDr presentaron datos de RM cerebral,

y 73 (48,7%) presentaron anomalías: ninguno reunió los criterios para EM.²⁴ Los lugares de las lesiones fueron compatibles con los descritos anteriormente,^{25,12} a saber: bulbo raquídeo (43,8%), protuberancia (23,3%), mesencéfalo (20,5%), quiasma óptico (12,3%), diencefalo (17,8%), cápsula interna (8,2%), cuerpo caloso (15,1%) y lesiones inespecíficas en la sustancia blanca del cerebro (72,6%). Los pacientes con anomalías cerebrales no presentaron diferencia estadística en la edad de la aparición de la enfermedad, su duración, la EDSS, la TR o el IP en comparación con los pacientes sin anomalías cerebrales.

Casi 29 pacientes (19,3%) con NMOSDr presentaron una o más enfermedades autoinmunitarias comórbidas: lupus eritematoso sistémico (7), síndrome de Sjögren (5), síndrome de Behçet (1), tiroiditis de Hashimoto (7), miastenia grave (4), neutropenia autoinmunitaria cíclica (1), flebotrombosis profunda recurrente (1), anticuerpo anticardiolipina positivo (1), dermatopolimiositis (1), diabetes mellitus de tipo 1 (1), artritis reumatoide (1) y tiroiditis de Graves (1). Ninguno de los pacientes con NMOSDm presentó una enfermedad autoinmunitaria. Seis pacientes con NMOSDr fallecieron durante el seguimiento; las causas de la muerte fueron recidiva en los segmentos cervicales de la médula espinal que derivó en paro respiratorio o complicaciones infecciosas de la inmunosupresión. Seis pacientes presentaron neoplasias malignas durante el seguimiento: dos, cáncer de piel y los otros, cáncer de mama, recto, útero y tiroides; ninguno presentó esta enfermedad antes de los 5 años desde el inicio de la inmunosupresión.

Todos los pacientes con NMOSDr recibieron al menos un tratamiento preventivo, entre ellos, los tratamientos para la EM que modifican la enfermedad (16), la administración de prednisona (101), azatioprina (100), micofenolato (4), ciclosporina (2), metotrexato (20), ciclofosfamida (16), rituximab (2) e inmunoglobulina IV (8). La variación en la EDSS se presenta en la Tabla 1. Once pacientes que recibieron azatioprina sufrieron efectos secundarios que requirieron la interrupción del tratamiento, a saber: intolerancia gastrointestinal (4), infección grave (2), alopecia (1), toxicidad hepática (2) y alergia/reacciones cutáneas (2).

La Tabla 3 presenta la regresión de Cox univariante para los factores pronóstico categóricos y continuos para el análisis del tratamiento. El tiempo de tratamiento con prednisona y con azatioprina fue estadísticamente significativo para ambas muestras con un *hazard ratio* (HR) inferior a 1, lo que indica que, a medida que aumenta el valor de la covariable, disminuye el riesgo de eventos y, por lo tanto, aumenta el período hasta alcanzar el criterio de valoración. En la regresión Cox multivariante se incluyó la EDSS inicial, el tiempo de tratamiento con prednisona y con azatioprina, y todos los factores pronóstico fueron estadísticamente significativos, excepto el tiempo de tratamiento con prednisona (Tabla 4). Para todas las demás covariables, independientemente del muestreo evaluado (150 o 115), todos los HR indicaron que, a medida que aumenta el valor de la covariable (tiempo de tratamiento con azatioprina y la EDSS inicial), disminuye el riesgo de eventos.

Esto significó que cada mes de tratamiento con azatioprina redujo el riesgo para alcanzar el criterio de va-

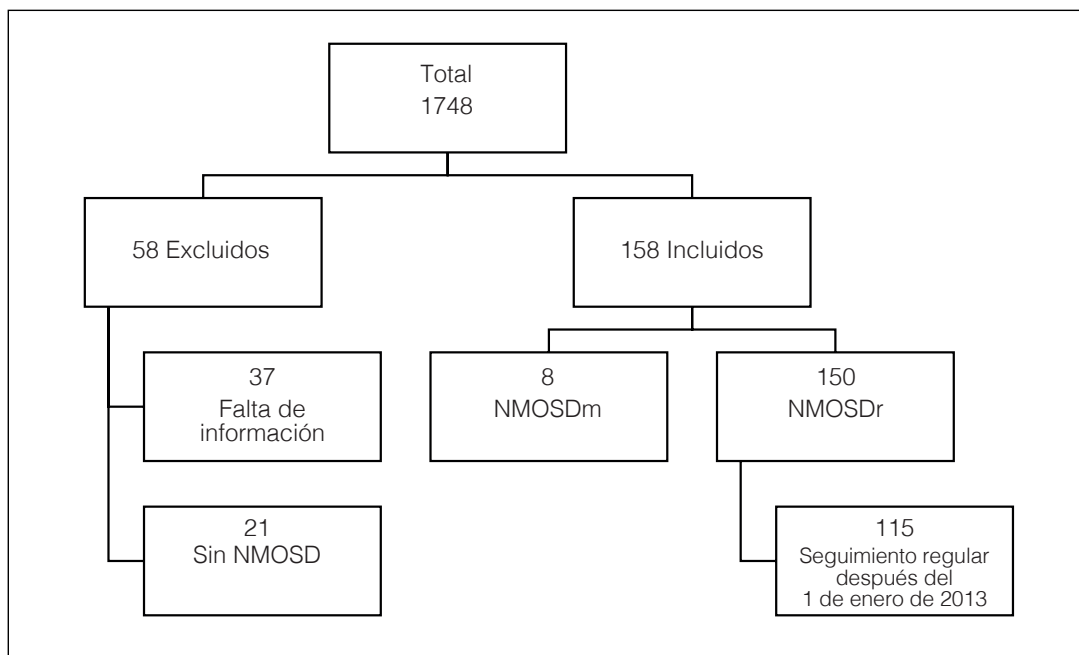
Tabla 1. Datos clínicos demográficos y de laboratorio de 158 pacientes con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

Característica (personas)	NMOSD monofásico (N = 8)	NMOSDr* (N = 150)	NMOSDr** (N = 115)
Edad de inicio, años	33.6 (± 13.3)	33.0 (24.0-43.3)	33.8 (± 12.3)
Sexo (F:M)	1:1	4,4:1	4,2:1
Etnia, n (%)			
Caucásica	3 (38)	77 (51,3)	52 (45,2)
Descendencia afroamericana (mulato + afro)	4 (50)	71 (47,3)	61 (53,0)
Descendencia asiática	1 (13)	2 (1,3)	2 (1,7)
India estadounidense	0	0	0
Años de seguimiento	7.4 (1.5-11.2)	4.6 (2.1-8.7)	5.8 (2.7-9.8)
Años de enfermedad	8.3 (2.8-21.2)	7.0 (3.7-12.6)	8.0 (4.2-12.8)
Primera recaída, n (%)			
Mielitis		60 (40,0)	49 (42,6)
Neuritis óptica		56 (37,3)	41 (35,7)
Tronco encefálico		9 (6,0)	7,0 (6,1)
Encefalítica		2 (1,3)	2 (1,7)
Neuritis óptica + mielitis	8 (100)	13 (8,7)	9 (7,8)
Neuritis óptica + tronco encefálico		2 (1,3)	1 (0,9)
Mielitis + tronco encefálico		5 (3,3)	4 (3,5)
NO + tronco encefálico + mielitis		1 (0,7)	1 (0,9)
Encefalítica + tronco encefálico + mielitis		1 (0,7)	1 (0,9)
No registrada		1 (0,7)	0
Meses hasta el evento inicial***	NP	11.6 (2.0-36.1)	12.7 (2.1-36.1)
Meses hasta la segunda recaída	NP	11.3 (3.1-25.9)	10.4 (3.0-25.4)
Meses desde la primera recaída hasta la evaluación	17.5 (1.9-51.8)	15.9 (5.1-41.3)	15.2 (4.6-38.2)
EDSS en la primera visita	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)
EDSS en la última visita	3,0 (2,0-3,0)	4,0 (3,0-6,5)	4,0 (3,0-6,0)
Tasa de recaídas	NP	0,6 (0,4-1,0)	0,6 (0,4-0,8)
Índice de progresión	NP	0,5 (0,3-1,1)	0,4 (0,3-0,9)
Anomalías en la RM cerebral sin reunir los criterios para EM, n (%)	2 (25,0)	73 (48,7)	57 (49,6)
Desconocido/no disponible, n (%)	3 (37,5)	10 (6,7)	7 (6,1)
Pacientes que alcanzaron EDSS, n (%)			
3,0	5 (62,5)	126 (84,0)	106 (92,2)
4,0	1 (12,5)	88 (58,7)	72 (62,6)
6,0	1 (12,5)	50 (33,3)	38 (33,0)
6,5	1 (12,5)	44 (29,3)	32 (27,8)
7,0	1 (12,5)	39 (26,0)	29 (25,2)
10	0 (0)	6 (4,0)	6 (5,2)
Variación de puntuación en EDSS desde la primera a la última visita, n (%)	NP		
0-0,5		103 (69)	78 (67)
1,0-1,5		19 (13)	16 (14)
2,0-2,5		9 (6)	6 (5)
3,0-3,5		7 (5)	7 (6)
≥ 4,0		10 (7)	8 (7)
Pacientes que alcanzaron los criterios de valoración, n (%)	NP		
Criterio de valoración 1		34 (22,7)	26 (22,6)
Criterio de valoración 2		50 (33,3)	38 (33,0)

Tabla 1. (Continuación)

Característica (personas)	NMOSD monofásico (N = 8)	NMOSDr* (N= 150)	NMOSDr** (N = 115)
Análisis de LCR (cantidad de pacientes disponibles)	5	105	81
GB/mm ³	5,0 (3,5-21,5)	7,0 (2,0-19,5)	5,0 (2,0-18,0)
> 50 GB/mm ³ , n (%)	0 (100)	15/105 (14,3)	13/81 (16,0)
BOC (analizadas/positivas (+))	1/0	32/5	26/4
Antiaquaporina 4. Evaluados/positivo (%)	6/0 (0)	126/68 (54,0)	107/56 (52,3)
Pacientes que reunieron los criterios de 2015 para NMOSD, n (%)			
Sí	NP	124 (82,7)	97 (84,3)
No		18 (12,0)	16 (13,9)
Información incompleta		8 (5,3)	2 (1,7)
Tipo de NMOSD, n (%)			
NMO	NP	112 (74,7)	87 (75,7)
LETMr		16 (10,7)	13 (11,3)
NO		22 (14,7)	15 (13,0)
NOR		29 (19,3)	25 (21,7)
Autoinmunidad comórbida, n (%)	0 (0)	29 (19,3)	25 (21,7)

AAN, anticuerpos antinucleares; BOC, bandas oligoclonales; EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad; EM, esclerosis múltiple; GB, glóbulos blancos; LCR, líquido cefalorraquídeo; LETMr: mielitis transversa longitudinal extensa recidivante; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; NMO: neuromielitis óptica recidivante; NMOSDr: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante; NO: neuritis óptica; NOR, neuritis óptica recidivante; NP: no procede; RM, resonancia magnética. Evento inicial: el intervalo para la aparición de la neuritis óptica o la mielitis aguda en un paciente; tasa de recaídas: cantidad total de recaídas/duración de la enfermedad; índice de progresión: EDSS en la última visita/duración de la enfermedad.
*NMO 150: incluye a todos los pacientes atendidos alguna vez por nuestro personal; *NMO 115: incluye a todos los pacientes que tuvieron visitas de seguimiento regulares hasta diciembre de 2013; ***Para aquellos que tuvieron neuritis óptica, mielitis o síndrome del área postrema como primer evento. Prueba de normalidad = prueba de D'Agostino-Pearson.

**Figura 1.** Descripción de la muestra de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; NMOSDm: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica monofásica; NMOSDr: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante.

Tabla 2. (Continuación)

Característica (sujetos, <i>n</i>)	150	150	150	150	115	115	115	115	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>
Análisis de LCR (cantidad de pacientes disponibles)	72	16	16	16	57	13	11	11	0,0046	0,0709
GB/mm ³	9,0 (3,0-21,8)	22,6 (± 32,5)	2,9 (± 1,2)	26,9 (± 35,3)	7,0 (3,0-19,5)	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-5,0)		
> 50 GB/mm ³ , <i>n</i> (%)	10 (13,9)	4 (25,0)	0 (0,0)	4 (30,8)	9 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
BOC (analizadas/positivas (+))	22/4	3/1	7/0	1/1	19/3	1/1	6/0	6/0		
Antiaquaporina 4. Evaluados/positivo (%)	95 (57,9)	16 (56,3)	15 (26,7)	13 (61,5)	81 (56,8)	13 (61,5)	13 (15,4)	13 (15,4)		NP
Pacientes que reunieron los criterios de 2015 para NMOSD, <i>n</i> (%)										NP
Sí	111 (99,1)	9 (56,3)	4 (18,2)	8 (61,5)	87 (100)	8 (61,5)	2 (13,3)	2 (13,3)		
No	0	7 (43,8)	11 (50,0)	5 (38,5)	0	11 (73,3)	11 (73,3)	11 (73,3)		
Información incompleta	1 (0,9)	0	7 (31,8)	0	0	0	2 (13,3)	2 (13,3)		
Autoinmunidad comórbida, <i>n</i> (%)	24 (21,4)	3 (18,8)	2 (9,1)	13 (23,1)	21 (24,1)	13 (23,1)	1 (6,7)	1 (6,7)		

EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad; EM, esclerosis múltiple; NP: no procede; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; NMOSDr: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante; LCR, líquido cefalorraquídeo; GB, glóbulos blancos; NMO: neuromielitis óptica recidivante; LETMR: mielitis transversa longitudinal extensa recidivante; NO: neuritis óptica; NO: neuritis óptica recidivante; RM, resonancia magnética; AAN, anticuerpos antinucleares; BOC, bandas oligoclonales. Evento inicial: el intervalo para la aparición de la neuritis óptica o la mielitis aguda en un paciente; tasa de recaídas: cantidad total de recaídas/duración de la enfermedad; índice de progresión: EDSS en la última visita/duración de la enfermedad; NE, no efectuado debido a la cantidad reducida de personas.

*Para aquellos que tuvieron neuritis óptica, mielitis o síndrome del área postrema como primer evento.

NMO: 150: incluye a todos los pacientes atendidos alguna vez por nuestro personal.

NMO: 115: incluye a todos los pacientes que tuvieron visitas de seguimiento regulares hasta diciembre de 2013.

Prueba de normalidad = prueba de D'Agostino-Pearson.

Tabla 3. Análisis del tratamiento: regresión de Cox univariante para los factores pronóstico categóricos y continuos.

NMOr (n = 150)										
	Criterio de valoración 1					Criterio de valoración 2				
	Estimación (HR)	IC del 95%		Valor de <i>p</i>	No consta	Estimación (HR)	IC del 95%		Valor de <i>p</i>	No consta
Edad de aparición	1.008	0,976	1.041	0,633	10	1.005	0,978	1.033	0,717	10
Hombres	1,36	0,631	2.932	0,433	10	1,26	0,653	2.432	0,49	10
NMOSD	*	*	*	*	*				0,156**	
EDSS inicial	0,812	0,642	1.027	0,083	10	0,976	0,819	1.163	0,788	10
Azatioprina (alguna vez usada)	0,927	0,417	2.061	0,852	10	0,999	0,507	1,97	0,998	10
Tiempo de tratamiento con prednisona	0,986	0,976	0,996	0,006	51	0,986	0,978	0,993	< 0,001	51
Tiempo de tratamiento con azatioprina	0,981	0,972	0,99	< 0,001	52	0,983	0,976	0,991	< 0,001	52
Tiempo de tratamiento con prednisona/duración de la enfermedad	0,816	0,218	2.044	0,816	51	0,817	0,284	2,35	0,707	51
Tiempo de tratamiento con azatioprina/duración de la enfermedad	0,461	0,109	1.946	0,292	52	0,743	0,229	2.414	0,622	52
Tiempo hasta el uso de prednisona	0,997	0,989	1.005	0,451	57	0,995	0,988	1.002	0,129	57
Tiempo hasta el uso de azatioprina	0,996	0,989	1.004	0,355	49	0,994	0,987	1.001	0,078	49
NMOr (n = 115)										
	Criterio de valoración 1					Criterio de valoración 2				
	Estimación (HR)	IC del 95%		Valor de <i>p</i>	No consta	Estimación (HR)	IC del 95%		Valor de <i>p</i>	No consta
Edad de aparición	1,033	0,994	1,074	0,097	2	1,026	0,993	1,06	0,122	2
Hombres	1,134	0,452	2,848	0,788	2	1,068	0,484	2,356	0,87	2
NMOSD	*	*	*	*	*				0,47**	
EDSS inicial	0,861	0,648	1,144	0,302	2	0,814	0,633	1,045	0,106	2
Azatioprina (alguna vez usada)	0,915	0,264	2,300	0,851	2	1,194	0,518	2,751	0,677	2
Tiempo de tratamiento con prednisona	0,986	0,975	0,997	0,012	29	0,985	0,976	0,994	0,001	29
Tiempo de tratamiento con azatioprina	0,982	0,972	0,992	0,001	29	0,983	0,975	0,992	< 0,001	29
Tiempo de tratamiento con prednisona/duración de la enfermedad	1,551	0,337	7,127	0,573	29	1,056	0,311	3,589	0,93	29
Tiempo de tratamiento con azatioprina/duración de la enfermedad	0,779	0,159	3,813	0,758	29	0,817	0,219	3,051	0,764	29
Tiempo hasta el uso de prednisona	0,997	0,988	1,006	0,516	35	0,996	0,989	1,003	0,279	35
Tiempo hasta el uso de azatioprina	0,993	0,984	1,003	0,166	27	0,992	0,984	1	0,058	27
EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC, intervalo de confianza; NMOr: neuromielitis óptica recidivante; NMOSDr: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante.										
*No es posible calcular los problemas de convergencia porque todos los sujetos clasificados como neuritis óptica fueron censurados; **Significación general (prueba de Wald).										
Criterio de valoración 1: ≥ 1 punto de variación en la EDSS desde la primera visita hasta la última.										
Criterio de valoración 2: $\geq 0,5$ puntos de variación en la EDSS desde la primera visita hasta la última.										

Tabla 4. Análisis del tratamiento: regresión multivariante.

Muestreo	Covariables evaluadas	Criterio de valoración 1			Criterio de valoración 2				
		HR	IC del 95%	Valor de <i>p</i>	HR	IC del 95%	Valor de <i>p</i>		
NMOSDr, 150 sujetos (cohorte completa)	EDSS inicial	0,593	0,426	0,825	0,002	-	-	-	-
	Tiempo de tratamiento con prednisona	0,988	0,976	1,001	0,068	0,99	0,981	0,999	0,032
	Tiempo de tratamiento con azatioprina	0,974	0,961	0,987	<0,001	0,979	0,97	0,989	<0,001
NMOSDr, 115 sujetos (pacientes cuya última visita fue después del 1 de enero de 2013)	Tiempo de tratamiento con prednisona	0,986	0,972	1,000	0,049	0,985	0,975	0,996	0,006
	Tiempo de tratamiento con azatioprina	0,975	0,961	0,989	<0,001	0,976	0,965	0,987	<0,001

EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confianza; NMOSDr: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica recidivante
Criterio de valoración 1: ≥ 1 punto de variación en la EDSS desde la primera visita hasta la última.
Criterio de valoración 2: $\geq 0,5$ puntos de variación en la EDSS desde la primera visita hasta la última.

loración 1 y el criterio de valoración 2 un 2,6% (HR = 0,974) y un 2,1% (HR = 0,979), respectivamente, para la muestra de 150 sujetos. Considerando el tratamiento con prednisona, hubo una reducción del riesgo para llegar al criterio de valoración 1 de un 1,2% (HR = 0,988) y al criterio de valoración 2 de un 1% (HR = 0,990). Con respecto al riesgo a largo plazo para llegar al criterio de valoración 1, la comparación de dos pacientes con una diferencia de 60 meses en el uso de la azatioprina arrojó una disminución del 80% (HR = 0,2) en la presentación de la progresión de la EDSS cuando se mantuvieron constantes la prednisona y los valores iniciales de la EDSS, mientras que con el uso de la prednisona, la disminución fue del 50% (HR = 0,5) cuando se mantuvieron constantes la azatioprina y los valores de la EDSS, para la muestra de 150. En cuanto al criterio de valoración 2, el uso de la azatioprina de forma continua durante 60 meses produjo una disminución del 71,9% (HR = 0,281), y el de la prednisona, del 46% (HR = 0,54).

Discusión

En un contexto de cambios rápidos en el conocimiento de la NMOSD se requiere una reevaluación constante de la serie de casos anteriores para lograr una mejor comprensión del cuadro clínico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Esta revisión de serie de casos anteriores que ahora incluye 150 personas con NMOSDr reveló que solo el 30% alcanzó una puntuación en la EDSS de 6,0 durante una mediana de 7 años de enfermedad (Tabla 1), un porcentaje menor que nuestro análisis anterior.^{12,13} Además, dos tercios de los pacientes tratados con inmunosupresores, principalmente azatioprina \pm prednisona permanecieron estables o con una variación mínima en la EDSS durante el seguimiento.

Esto abarca la mayor cohorte de pacientes con NMOSDr atendidos de forma continua por el mismo equipo hasta la fecha de presentación; incluye 150 pacientes evaluados y casi 115 con evaluaciones de seguimiento reciente. Esto es importante para unificar la recopilación de datos y desarrollar protocolos internos, debido a que la atención para los pacientes con cualquier enfermedad

neurológica puede variar entre países, y la disponibilidad de medicamentos no está generalizada. Nuestros pacientes presentan características clínicas y radiológicas similares a las de las series anteriores y otras cohortes,^{3,12,26} con la excepción de una menor acumulación de discapacidades a lo largo del tiempo debido posiblemente a intervenciones anteriores y a la uniformidad en el protocolo del tratamiento. A partir de 2006, hemos ofrecido inmunosupresión continua inmediatamente después de la segunda recaída, independientemente del estado de los anticuerpos antiaquaporina 4, o en la primera recaída, si el estado de anticuerpos antiaquaporina 4 era positivo. Comenzamos con la administración de prednisona 1 mg/kg durante al menos 3 a 6 meses; luego, disminuimos progresivamente 10 mg/mes hasta 10 o 5 mg/día; solo en raras ocasiones en las que se presentaron efectos secundarios suspendimos definitivamente la administración de esteroides. Simultáneamente administramos azatioprina con una dosis objetivo de 3 a 4 mg/kg por día durante el primer mes, y mantuvimos indefinidamente la dosis tolerable más alta dentro de este período, a menos que se observaran efectos secundarios graves. Las tasas de suspensión definitiva de la azatioprina en nuestra serie son menores que en otras,^{8,27} y lo atribuimos al acceso restringido al micofenolato y al rituximab; por lo tanto, insistimos en su uso y enseñamos a los pacientes las estrategias para reducir sus efectos secundarios, como administrar el medicamento junto con las comidas, dividir la dosis diaria, usar inhibidores de la bomba de protones cuando fuera indicado y les explicamos sus beneficios para lograr un mejor cumplimiento terapéutico. La aparición de neoplasia no fue distinta de la esperada con relación a la edad, lo que sugiere que la azatioprina administrada durante 8 años como máximo es segura; sin embargo, los estudios de detección de cáncer siguen siendo obligatorios para todos aquellos que reciban inmunosupresión permanente.

Aunque existe consenso de que los pacientes con NMOSDr necesitan inmunosupresión a largo plazo, la mejor opción terapéutica para cada individuo continúa siendo incierta, y la comparación entre estos medica-

mentos no ha revelado una superioridad específica de uno sobre el otro.^{8,9} Considerando que el costo anual de la administración de 150 mg/día de azatioprina es de USD 2311,44, de 2500 mg/día de micofenolato es de USD 14 464,77 y de 4 g/año de rituximab es de USD 41 694,24 (información obtenida de la base de datos UpToDate®, www.uptodate.com, el 22 de noviembre de 2017), el hecho de saber que los pacientes tratados con azatioprina tienen una probabilidad cercana al 80% de reducir el riesgo de progresión de la discapacidad después de 5 años es de máxima importancia para aquellos que ejercen su profesión en países con acceso restringido a los anticuerpos monoclonales, especialmente en tiempos en los que se analizan los precios muy elevados de algunos medicamentos.²⁸

Recientemente, Nikoo et al.¹⁰ informaron de un ensayo abierto que comparó la azatioprina y el rituximab en 68 pacientes con neuromielitis óptica (NMO) durante un año. Ambos grupos presentaron una reducción estadísticamente significativa en la TAR y en la EDSS en comparación con el período inicial. Aunque los pacientes que recibieron rituximab presentaron mayor reducción, también presentaron valores de TAR y EDSS más altos, lo que implica cierto sesgo de selección. Estos resultados revelan que ambos medicamentos producen efectos positivos y que, aunque los pacientes que se encuentran en tratamiento con azatioprina todavía presentan recaídas, hay una reducción de la discapacidad durante el seguimiento, lo que refuerza esta medición como un criterio de valoración útil.

Aunque las recaídas con síntomas encefálicos con lesiones cerebrales tienden a ser más graves, no hubo relación entre las anomalías de la RM cerebral y la acumulación de discapacidad medida por la EDSS, ni tampoco se relacionó la presencia de lesión cerebral con una mayor duración de la enfermedad. Los pacientes con NMO tuvieron puntuaciones más elevadas en la EDSS que aquellos con NOR, pero esto no implica directamente un peor pronóstico, ya que el deterioro visual de moderado a grave (EDSS final 3,0 o 4,0 para el sistema funcional visual¹⁷) puede causar una pérdida significativa de la calidad de vida.²⁹

Los estudios fundamentales identificaron un curso monofásico en el 15% de los pacientes con NMOSD,¹⁵ mientras que estudios recientes adicionales corroboran nuestros hallazgos de una proporción mucho menor del NMOSD monofásico respecto del recidivante.^{1,4,7,30,31} Aunque se recomienda la inmunosupresión intensiva en todos los pacientes con NMOSD, es importante recordar que algunos pacientes, especialmente si son seronegativos y presentaron una segunda recaída clínica dentro de un lapso inferior a 30 días, podrían tener una sola recaída en su vida y no necesitar inmunosupresión a largo plazo.

La conservación de la función neurológica es un objetivo importante para los pacientes con NMOSD. Este criterio de valoración podría aplicarse también a otras series, pero podría constituir una limitación ya que las recomendaciones actuales para los estudios prospectivos sobre el NMOSD se fundamentan en eventos (es decir, recaídas).³² Aunque no comparamos la azatioprina con otros medicamentos, es reconfortante que se refuercen

los beneficios de un medicamento ampliamente disponible y asequible. Hemos examinado a casi todos los pacientes en cuanto a la detección de anticuerpos antiaquaporina 4, pero nuestras tasas de positividad son más bajas que las de otras series (52,3%). Esto se justifica por el hecho de que muchos pacientes no fueron evaluados mediante análisis en células aisladas, y se los evaluó después de la implementación del tratamiento, lo que se sabe que reduce las tasas de positividad.³³ Dado que en Brasil no se dispone de pruebas para la detección de anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina (anti-MOG) fuera de los centros de investigación específicos, dicha prueba no se realizó; sin embargo, eso no socavaría este análisis, ya que el 83% de los pacientes reunía los criterios diagnósticos para el NMOSD, y nosotros nos centramos en el mantenimiento de la discapacidad, independientemente del estado de los anticuerpos. Reconocemos que los pacientes con resultado positivo en la detección de anticuerpos antiaquaporina 4 con NMOSDr y NOR pueden tener un mecanismo fisiopatológico distinto del de los pacientes seronegativos, pero, hasta ahora, los pacientes con resultado positivo para anticuerpos antiaquaporina 4 o anti-MOG no tienen recomendaciones terapéuticas diferentes,^{7,34} por lo tanto, agrupamos a los pacientes de acuerdo con su cuadro clínico inicial principal (NMO, LETMr y NOR), lo que refleja una práctica clínica real de 20 años.

En conclusión, los pacientes descritos en este estudio observacional tienen menos discapacidad neurológica que la informada anteriormente. La inmunosupresión inmediata y a largo plazo con azatioprina ± prednisona puede ser una excelente opción para casi las dos terceras partes de los pacientes, especialmente si se implementa de forma temprana y se utiliza con dosis adecuadas. Las recomendaciones actuales obligan a realizar el mantenimiento con dosis bajas de prednisona y la combinación de estos dos fármacos no ha producido efectos secundarios graves durante el período de observación de una mediana de ocho años. Sin embargo, el NMOSD sigue siendo un síndrome grave y aún desafiante fuera de los centros de atención especializada y justifica esfuerzos continuos para el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado.

Agradecimientos

Este artículo se redactó de conformidad con las directrices STROBE para la comunicación adecuada de datos observacionales (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453-57). Se obtuvo la aprobación del comité de ética de la Federal University of São Paulo para este estudio como parte de un estudio observacional sobre enfermedades desmielinizantes, y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito. Número de inscripción del estudio: 14058213.9.0000.5505. Esto se indica en la sección "Metodología". D.B.B. tuvo acceso completo a todos los datos del estudio, y se responsabiliza por la integridad de los datos y la precisión de su análisis; declara que todos los autores y colaboradores están de acuerdo con las condiciones establecidas en el Formulario de Acuerdo de Autoría; además, colaboró con la creación y el diseño del estudio, la obtención de datos, el análisis, la interpretación y la revisión crítica del manuscrito en función del

contenido intelectual importante. M.M.d.M.P colaboró con la creación y el diseño del estudio, la obtención de datos y la revisión crítica del manuscrito en función del contenido intelectual importante. N.A.d.S. y E.M.L.d.O. colaboraron con la creación y el diseño del estudio, y con la revisión crítica del manuscrito en función del contenido intelectual importante. D.B.B. y Hugo Cogo-Moreira, profesor de Bioestadística de la Universidade Federal de São Paulo llevaron a cabo el análisis estadístico. Hugo Cogo-Moreira recibió compensación financiera por su ayuda estadística.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declararon los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo. D.B.B. recibió honorarios por oratoria/consultoría de Bayer HealthCare, Biogen Idec, Merck, Sanofi-Genzyme, TEVA y Roche y gastos de viático para las juntas científicas patrocinadas por Bayer Health Care, Merck Serono, TEVA y Roche. M.M.d.M.P recibió una beca educativa de Bayer HealthCare para hacer una Maestría por Internet en Neuroinmunología en la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB); también recibió honorarios por oratoria de Novartis, y ayuda financiera para asistir al congreso de neurología de Bayer HealthCare, Merck Serono y TEVA. N.A.d.S. recibió gastos de viático para las juntas científicas patrocinadas por Sanofi-Genzyme, Biogen, TEVA, Merck Serono, Novartis y Bayer HealthCare. E.M.L.d.O. recibió honorarios por oratoria de Teva, Biogen Idec, Sanofi-Genzyme, y Novartis; subvención para viajes de Merck; y honorarios de consultoría de Merck y Sanofi-Genzyme.

Financiación

Los autores no recibieron ayuda financiera para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Referencias

- Patterson SL and Goglin SE. Neuromyelitis optica. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 579–591.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
- Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler* 2015; 21: 845–853.
- Sand IK. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum* 2016; 22: 864–896.
- Bichuetti DB, Falcao AB, Boulos Fde C, et al. The profile of patients followed at the Neuroimmunology Clinic at UNIFESP: 20 years analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 304–308.
- Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Alves-Leon SV, et al. The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: A 10-year follow-up of the South Atlantic project. *Mult Scler* 2014; 20: 374–381.
- Weinshenker BG and Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 324–330.
- Huh SY, Kim SH, Hyun JW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1372–1378.
- Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264: 2003–2009.
- Younger DS. Health care in Brazil: Implications for public health and epidemiology. *Neurol Clin* 2016; 34: 1071–1083.
- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, de Souza NA, et al. Neuromyelitis optica in Brazil: A study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 2009; 15: 613–619.
- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, et al. Neuromyelitis optica treatment: Analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 1131–1136.
- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, de Souza NA, et al. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 275–279.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–1114.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261: 1–16.
- Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–1032.
- Ministério da Saúde SdAaS. Portaria No 1.505, de 29 de Dezembro de 2014. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas—Esclerose Múltipla* 2014, <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/31/Publica—o-dez-2014-Esclerose-M—ltipla.pdf>.
- Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68 603–605.
- Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 2012; 78: 1315–1322.
- Sauer B, Brookhart M, Roy J, et al. Covariate selection. In: Velentgas P, Dreyer N, Nourjah P, et al. (eds) *Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: A user's guide (AHRQ methods for effective health care)*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013, pp. 93–108.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390–396.
- Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuroimag Clin N Am* 2017; 27: 251–265.

27. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; 77: 659–666.
28. Kister I and Corboy JR. Reducing costs while enhancing quality of care in MS. *Neurology* 2016; 87: 1617–1622.
29. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Scler Relat Disord* 2017; 11: 45–50.
30. Pandit L, Sato DK, Mustafa S, et al. Serological markers associated with neuromyelitis optica spectrum disorders in South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19: 505–509.
31. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e225.
32. Weinshenker BG, Barron G, Behne JM, et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica. *Neurology* 2015; 84: 1805–1815.
33. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78: 665–671, discussion 669.
34. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: A multicenter study. *J Neurol* 2017; 264: 2420–2430.

Un marco de trabajo para la medición y armonización de los estudios de investigación etiológica de la esclerosis múltiple pediátrica: *The Pediatric MS Tool-Kit*

Sandra Magalhaes, Brenda Banwell, Amit Bar-Or, Isabel Fortier, Heather E Hanwell, Ming Lim, Georg E Matt, Rinze F Neuteboom, David L O’Riordan, Paul K Schneider, Maura Pugliatti, Bryna Shatenstein, Catherine M Tansey, Evangeline Wassmer and Christina Wolfson

Resumen

Antecedentes: Mientras que estudiar la etiología de la esclerosis múltiple (EM) en los niños tiene varias ventajas metodológicas sobre estudiar la etiología en los adultos, los estudios están limitados por los tamaños pequeños de las muestras.

Objetivo: Utilizando un proceso metodológico riguroso, desarrollamos el *Pediatric MS Tool-Kit*, un marco de medición que incluye un conjunto mínimo de variables centrales para evaluar factores de riesgo etiológicos.

Métodos: Solicitamos el aporte del *International Pediatric MS Study Group* para seleccionar tres factores de riesgo: exposición al humo de tabaco ambiental (HTA), exposición al sol e ingesta de vitamina D. Para desarrollar el *Tool-Kit*, utilizamos un estudio Delphi que implica un grupo de trabajo de epidemiólogos, neurólogos y expertos en la materia de Norteamérica y Europa.

Resultados: El *Tool-Kit* incluye seis variables centrales para medir el HTA, seis para medir la exposición al sol y seis para medir la ingesta de vitamina D. Puede accederse al *Tool-Kit online* (www.maelstrom-research.org/mica/network/tool-kit).

Conclusión: Las metas del *Tool-Kit* son mejorar la medición de la exposición en estudios recientemente diseñados de la EM pediátrica y la comparabilidad de los resultados a través de los estudios, y en el largo plazo para facilitar la armonización de los estudios, un abordaje metodológico que puede utilizarse para sortear cuestiones de los tamaños de muestra. Creemos que el *Tool-Kit* mostrará ser un recurso valioso para guiar a los investigadores de la EM pediátrica en el desarrollo de un cuestionario específico del estudio.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, pediatría, etiología, factores de riesgo, cuestionarios, luz solar, vitamina D, polución con humo de tabaco

Fecha de recepción: 5 de marzo de 2018; revisado: 10 de mayo de 2018; aceptado: 21 de mayo de 2018

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es principalmente una enfermedad de la adultez, con un pico de incidencia entre los 30 y 50 años de edad,¹⁻³ aunque recientemente la EM en los niños está siendo estudiada de manera creciente. Los casos de esclerosis múltiple de comienzo pediátrico (EMcP) son una pequeña proporción (3%–10%) de todos los diagnósticos de EM.⁴ Mientras también se ha mostrado que los factores de riesgo etiológico identificados en los estudios de EM de comienzo adulto^{5,6} están asociados con la EMcP,^{7,8} se necesita más investigación para informar sobre la etiología de la EM en poblaciones pediátricas. La EMcP proporciona una oportunidad única para el estudio de la etiología de la EM, en relación con los adultos, porque los casos son más jóvenes y, por lo tanto, (1) las exposiciones clave ocurren más cerca en el tiempo del comienzo de la EM y (2) el período en el cual investigar los factores de riesgo es más corto. Además, los estudios sugieren que el riesgo de EM está determinado en la infancia y la adolescencia temprana.⁹⁻¹⁵

Un problema metodológico frecuente encontrado en los estudios epidemiológicos de la EMcP es el tamaño pequeño de las muestras. Puesto que la EMcP es rara, el número de casos que pueden obtenerse en estudios individuales es bajo y requiere largos períodos para acumular y tener suficiente poder estadístico para estimar con precisión los efectos principales o para explorar la interacción entre los factores de riesgo. La armonización, una metodología utilizada para combinar datos recolectados en múltiples estudios, proporciona una solución potencial para los tamaños de muestra pequeños. La metodología utilizada para la armonización se enfoca en el uso de un conjunto común de variables centrales, que sirve como marco de trabajo para conducir análisis agrupados.¹⁶

Desarrollamos el *Pediatric MS Tool-Kit (Tool-Kit)* para investigadores de la EM pediátrica para diseñar cuestionarios específicos del estudio basados en variables que (1) hayan sido seleccionadas utilizando un proceso metodológico riguroso, (2) mejoren la comparabilidad de los

Multiple Sclerosis Journal
2019, Vol. 25(8) 1170–1177

DOI:10.1177/
1352458518783345

© The Author(s), 2018.
Pautas para reutilizar el
artículo: [sagepub.com/
journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)

Correspondencia a
C Wolfson
Royal Victoria Hospital,
Allan Memorial Institute and
Neuroepidemiology Research
Unit, Research Institute
of the McGill University
Health Centre, 1025 Pine
Avenue West, Suite P2.028,
Montreal, QC H3A 1A1,
Canada.
christina.wolfson@mcgill.ca

Sandra Magalhaes
Royal Victoria Hospital,
Allan Memorial Institute and
Neuroepidemiology Research
Unit, Research Institute
of the McGill University
Health Centre, Montreal,
QC, Canada/Department of
Epidemiology, Biostatistics
and Occupational Health,
McGill University, Montreal,
QC, Canada

Brenda Banwell
Division of Neurology,
Children’s Hospital of
Philadelphia, Philadelphia,
PA, USA

Amit Bar-Or
Center for
Neuroinflammation and
Experimental Therapeutics
and Department of
Neurology, Perelman School
of Medicine, University of
Pennsylvania, Philadelphia,
PA, USA

Isabel Fortier
Research Institute of the
McGill University Health
Centre, Montreal, QC,
Canada

Heather E Hanwell
Dalla Lana School of Public
Health, The University
of Toronto, Toronto, ON,
Canada

Ming Lim
Children’s Neurosciences,
Evelina London Children’s
Hospital, Guy’s and St
Thomas’ NHS Foundations
Trust, King’s Health Partners
Academic Health Sciences
Centre, London, UK/ Faculty
of Life Sciences & Medicine,
King’s College London,
London, UK

Georg E Matt

Department of
Psychology, San Diego
State University, San
Diego, CA, USA

Rinze F Neuteboom

Department of Pediatric
Neurology, Erasmus
MC-Sophia Children's
Hospital, Rotterdam, The
Netherlands

David L O'Riordan

School of Medicine,
University of California,
San Francisco, San
Francisco, CA, USA

Paul K Schneider

Royal Victoria Hospital,
Allan Memorial Institute
and Neuroepidemiology
Research Unit, Research
Institute of the McGill
University Health Centre,
Montreal, QC, Canada

Maura Pugliatti

Department of Medicine,
McGill University,
Montreal, QC, Canada/
Unit of Clinical
Neurology, Department of
Biomedical and Surgical
Sciences, University of
Ferrara, Ferrara, Italy

Bryna Shatenstein

Département de nutrition,
Université de Montréal,
Montreal, QC, Canada/
Centre de recherche,
Institut universitaire de
gériatrie de Montréal,
CIUSSS du Centre-Sudde-
l'Île-de-Montréal,
Montreal, QC, Canada

Catherine M Tansey

School of Physical and
Occupational Therapy,
McGill University,
Montreal, QC, Canada

Evangeline Wassmer

Department of Neurology,
Birmingham Children's
Hospital, Birmingham, UK

Christina Wolfson

Royal Victoria Hospital,
Allan Memorial Institute
and Neuroepidemiology
Research Unit, Research
Institute of the McGill
University Health
Centre, Montreal, QC,
Canada/ Department
of Epidemiology,
Biostatistics and
Occupational Health,
McGill University,
Montreal, QC, Canada/
Department of Medicine,
McGill University,
Montreal, QC, Canada

resultados a través de los estudios y (3) estén disponibles para futuros análisis armonizados. Este artículo describe la metodología que se utilizó para desarrollar el *Tool-Kit* y proporcionar un panorama de cómo el *Tool-Kit* puede utilizarse en la investigación de la EM pediátrica.

Métodos

Solicitamos el aporte del *International Pediatric MS Study Group (IPMSSG)*¹⁷ utilizando una encuesta *online* para seleccionar tres factores de riesgo. Buscamos en PubMed en marzo de 2013 (rango de fecha de búsqueda: 2000–2013) estudios epidemiológicos que examinaran la etiología de la EM para generar una lista de factores etiológicos, que fue luego filtrada utilizando los siguientes criterios predefinidos: (1) se encontró una asociación con el riesgo de EM por lo menos en un estudio de alta calidad; (2) el tiempo de exposición es relevante para la EMcP; y (3) el factor de riesgo puede medirse utilizando un cuestionario autoinformado. La encuesta fue distribuida en mayo de 2014 a 138 miembros del IPMSSG. A quienes respondieron se les solicitó informar si, en su opinión, cada factor de riesgo fue (1) *una prioridad*, (2) *importante, pero no una prioridad*, (3) *no importante para la investigación futura* o (4) *no tengo una opinión*.

Se condujo una revisión sistemática de estudios de propiedad de medición para resumir la evidencia disponible sobre la validez y/o confiabilidad de preguntas/cuestionarios/escalas relevantes. La metodología estandarizada¹⁸ fue utilizada para efectuar una revisión de cada factor de riesgo. Investigamos en tres bases de datos electrónicas (PubMed, EMBASE y CINAHL) en 2014–2015 utilizando una estrategia de búsqueda de propiedades de medición validada.¹⁹ La evaluación de calidad fue completada utilizando la lista de verificación de los *Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)*.^{20,21}

Se condujo entonces un estudio Delphi^{22,23} para seleccionar y definir un conjunto de variables centrales para cada factor de riesgo. Se armó un grupo de trabajo (GT) de 11 investigadores de Canadá, Estados Unidos, el Reino Unido, Holanda e Italia, incluyendo epidemiólogos, neurólogos de EM pediátrica, neurólogos de EM de adultos y expertos en el tema. El GT incluyó nueve investigadores activamente comprometidos en la investigación de la EM que también son miembros del IPMSSG. También invitamos a tres expertos en el tema, seleccionados entre autores identificados a través de las revisiones de propiedad de medición. El GT fue dividido en tres subgrupos, uno para cada factor de riesgo con alguna membresía superpuesta y seis miembros en cada grupo. Previo al comienzo del estudio Delphi, el GT se reunió para un encuentro cara a cara de 2 días durante el cual se proporcionó conocimiento de antecedentes para facilitar la participación.

El estudio Delphi tuvo cuatro rondas que se desarrollaron con el conocimiento obtenido de las revisiones sistemáticas de propiedad de medición. Las rondas Delphi 1, 2 y 4 se completaron *online* de forma anónima y la ronda 3 fue cara a cara. En la ronda 1, se definió una pregunta de búsqueda para cada factor de riesgo y se seleccionaron un conjunto de criterios para guiar la selección de las variables centrales. En la ronda 2, se presentó al GT una lista de amplias áreas que fueron relevantes para

cada factor de riesgo, por lo cual pudieron definirse varias variables. Por ejemplo, para la exposición al sol del verano, las variables potenciales incluyeron la duración de la exposición al sol, la frecuencia de la exposición al sol, la exposición al sol durante ciertos períodos del día, etcétera.

Inicialmente planificamos que todas las rondas fuesen *online*; sin embargo, a causa de que la selección de las variables centrales demostró ser un proceso complejo, en la ronda 3 el GT se comprometió activamente en discusiones guiadas durante una reunión cara a cara de 2 días. Dado que la meta era limitar el número de variables centrales, el GT también definió un conjunto de variables auxiliares –variables que proporcionan importante información suplementaria acerca de la exposición, pero que no fueron consideradas centrales. En la ronda 4, el GT dio la aprobación para las variables propuestas del *Tool-Kit*. Cada variable del *Tool-kit* incluye una descripción de la variable, opciones de respuesta armonizables y codificación de datos.

También evaluamos la validez del contenido de las variables centrales utilizando la lista de verificación del COSMIN.^{20,21} Cada miembro del GT de manera independiente calificó (altamente relevante, algo relevante, no relevante) si las variables centrales (1) se refieren a aspectos relevantes del constructo medido, (2) son relevantes para la población del estudio blanco (por ej., edad, sexo, característica de la enfermedad, país, establecimiento), (3) son relevantes para el propósito del instrumento de medición (por ej., exposición predictiva) y (4) juntos reflejan de forma abarcativa el constructo medido. Las variables que fueron calificadas como relevantes (altamente o algo) permanecieron como variables centrales y aquellas que fueron calificadas como “no relevante” fueron subsiguientemente clasificadas como variables auxiliares.

También se definieron épocas de la edad. Se consideraron las diferencias en el potencial de exposición basadas en la actividad principal del niño y los cambios de actividades que representan cambios potenciales en la exposición; pero también quisimos seleccionar un número pequeño de épocas de la edad para asegurar que los cuestionarios no fuesen demasiado largos.

Resultados

Se identificaron 42 factores de riesgo previamente implicados en el riesgo de EM, entre 88 publicaciones (de 1400 registros), reducidos de forma subsiguiente a 12 factores de riesgo que son relevantes para las poblaciones pediátricas: tamaño corporal o índice de masa corporal, humo de tabaco ambiental (HTA), lesión de la cabeza o lesión traumática del cerebro, historia de mononucleosis infecciosa, uso de penicilina, actividad física, factores prenatales y perinatales, exposición a hermanos y asistencia a cuidados de día, eventos de la vida estresantes, exposición al sol, vacunaciones e ingesta de vitamina D. Cuarenta y ocho miembros del IPMSSG completaron la encuesta (respuesta del 35%). Cuando se combinaron las respuestas “una prioridad” e “importante”, fueron respaldadas de forma más alta la exposición al sol (96%), la ingesta de vitamina D (94%) y la HTA (93%) (Figura 1).

Entre las revisiones de los estudios de propiedad de medición identificamos 152 publicaciones sobre cuestiona-

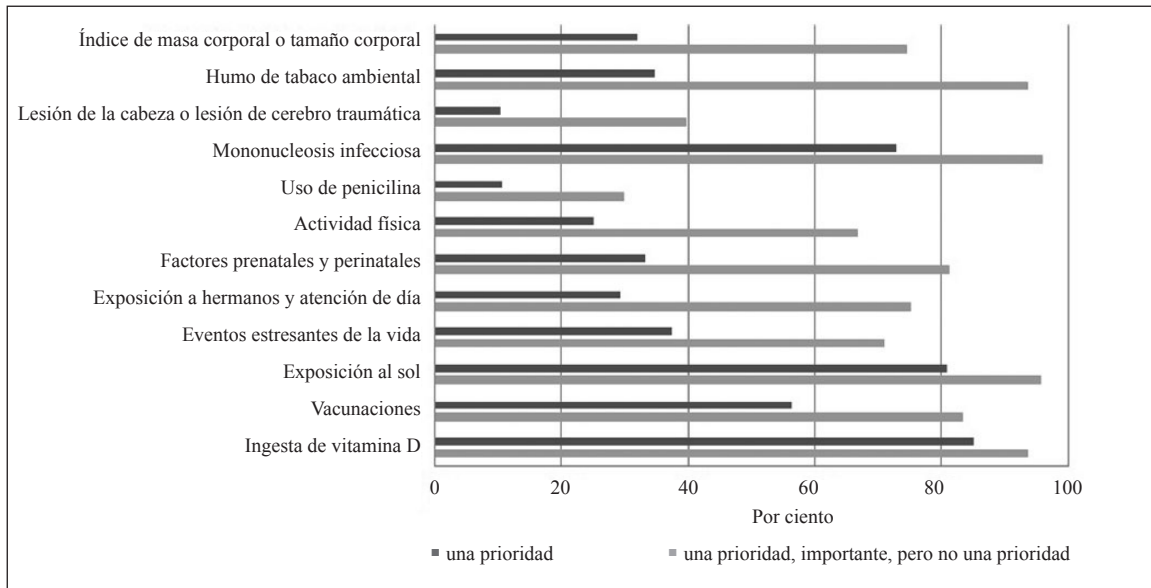


Figura 1. Resultados de la *Risk Factor Survey*, indicando el porcentaje de respuestas que califican cada factor de riesgo como (1) *una prioridad para la investigación futura* o (2) *una prioridad para la investigación futura o importante, pero no una prioridad para la investigación futura*.

rios de HTA, 35 sobre exposición al sol y 13 sobre ingesta de vitamina D. Para la ingesta de vitamina D, también buscamos bases de datos de composición de los alimentos específicos de cada país e informes gubernamentales para identificar fuentes alimentarias de vitamina D específicas de cada país. Mucha de la literatura existente de propiedad de medición se enfocaba en cuestionarios que miden la exposición actual o reciente; sin embargo, no encontramos cuestionarios validados para evaluar la historia de exposición a largo plazo, como se requiere en los estudios de control de casos. Este es un hueco importante que identificamos en la literatura de las propiedades de medición.

En la Tabla 1 se presenta una pregunta de investigación para cada factor de riesgo y en la Tabla 2 los ocho criterios de selección variables. En el *Tool-Kit* final, hay seis variables centrales y tres auxiliares para medir HTA, seis variables centrales y seis auxiliares para medir exposición al sol y seis variables centrales y cinco auxiliares para medir ingreso de vitamina D (Tabla 3). Un ejemplo de una variable central de exposición al sol se proporciona en la Tabla 4. Puede accederse *online* a las variables del *Tool-Kit* (www.maelstromresearch.org/mica/network/tool-kit). Nuestra evaluación preliminar sugiere que las variables centrales del *Tool-Kit* tienen buena validez de contenido.

Se seleccionaron las siguientes épocas de edad: (1) bebé (nacimiento–1 año), (2) niño pequeño/preescolar (2–4 años), (3) niño/edad de escuela primaria o elemental (5–12 años) y (4) adolescente/edad de escuela secundaria (13–18 años). *In utero* también fue identificado como una época importante; sin embargo, dada la necesidad de modificar definiciones variables para enfocarse en las actividades/conductas de la madre, no fue incluido en esta oportunidad.

Discusión

Desarrollamos el *Pediatric MS Tool-Kit*, lo cual es una contribución nueva al campo de la investigación etiológica de la EM pediátrica. El *Tool-Kit* intenta mejorar el rigor

metodológico de los estudios etiológicos de la EMcP recientemente desarrollados proponiendo un marco de medición para facilitar el diseño de cuestionarios específicos de un estudio. Los objetivos a corto plazo del *Tool-Kit* son mejorar la medición de la exposición en estudios de EMcP individuales, proponiendo un conjunto de variables rigurosamente seleccionadas y definidas que midan la prioridad de los factores de riesgo y mejorar la comparabilidad de los resultados de un estudio, proponiendo el uso de un marco común de mediciones. El objetivo a largo plazo del *Tool-Kit* es mejorar el potencial de colaboración compartiendo datos y consecuentemente tamaños de muestra más grandes en análisis armonizados. El *Tool-Kit* proporciona un conjunto de variables centrales y auxiliares con la intención de utilizarlas para medir la exposición a la HTA, la exposición al sol y la ingesta de vitamina D en los niños. Las variables centrales son aquellas que fueron seleccionadas para análisis armonizados. A medida que los GT propusieron una cantidad de variables importantes para medir la exposición de forma abarcativa, estas variables adicionales se dieron como variables auxiliares. El *Tool-Kit* reducirá el tiempo y los recursos requeridos para diseñar cuestionarios específicos de un estudio.

Los investigadores pueden utilizar la información del *Tool-Kit* para crear un cuestionario que sea específico para su población blanco. Las preguntas exactas, sin embargo, no están provistas en el *Tool-Kit*. Elegimos proporcionar información acerca de las variables para desarrollar las preguntas, más que la formulación exacta de preguntas individuales. Este abordaje se trata de una armonización prospectiva flexible.²⁴ Aunque el uso de la armonización prospectiva flexible puede obstaculizar la comparabilidad de los estudios, puede ser más apropiada para la investigación etiológica dado que los investigadores de estudios son los más conocedores del contexto de su estudio y de la población blanco. Además, la armonización prospectiva flexible puede habilitar datos relevantes recogidos en estudios existentes de EMcP para armonizarse con datos recogidos en nuevos estudios,

Tabla 1. Preguntas de investigación para los tres factores de riesgo incluidos en el *Tool-Kit*

Factor de riesgo	Pregunta de investigación
Humo de tabaco ambiental	En condiciones iguales ¿hay niños que han sido expuestos a niveles más altos de humo de tabaco ambiental con aumento del riesgo de EM en comparación con niños que han sido expuestos a niveles más bajos de humo de tabaco ambiental?
Exposición al sol	En condiciones iguales ¿hay niños que han sido expuestos a niveles más bajos de sol con aumento del riesgo de EM en comparación con niños que han sido expuestos a niveles más altos de sol?
Ingesta de vitamina D	En condiciones iguales ¿hay niños con ingesta de vitamina D más baja (con suplemento) con aumento del riesgo de EM en comparación con niños con ingesta de vitamina D más alta (con suplemento)?

EM: esclerosis múltiple.

Tabla 2. Ocho criterios para seleccionar las variables centrales a ser incluidas en el *Tool-Kit*

Criterios de selección
La variable es necesaria para responder a la pregunta de investigación
La variable ayuda a interpretar o comprender mejor el nivel de exposición al factor de riesgo
La variable es un confundente potencial o un modificador del efecto
La variable puede recogerse utilizando un informe de un representante (es decir, pariente/cuidador) a través de un cuestionario autoadministrado y/o entrevista
La variable puede recogerse de una manera válida y confiable, dada la naturaleza retrospectiva requerida de la recolección de datos
El nivel de detalle que se solicita para recordar es razonable dadas la naturaleza retrospectiva, el tiempo y los recursos disponibles
Las variables de prevalencia suficientemente alta en la población fuente para asegurar el suficiente poder estadístico
Las variables y las opciones de respuesta deben seleccionarse para mejorar la validez intercultural

que no serían posibles si empleásemos una metodología de armonización más estricta.

La necesidad y el valor de la armonización prospectiva han sido reconocidos por la comunidad de investigación y están demostrados por varios ejemplos de iniciativas de armonización prospectiva grandes como *el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Common Data Elements (CDE)*,^{25,26} el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*,²⁷ el *PhenX Toolkit*²⁸ y el proyecto *Canadian Partnership for Tomorrow*.²⁹ El NINDS ha desarrollado recientemente CDE para la EM que incluye variables enfocadas en demografía, evaluaciones clínicas, imágenes y neuropsicología/cognición.^{25,26} El NINDS también utilizó un modelo de GT para seleccionar y definir los CDE de la EM. Los CDE de la EM también incluyen un conjunto de variables centrales, que definen como *información esencial aplicable a cualquier estudio*, y también han definido tres conjuntos de CDE que clasifican como suplementarios –altamente recomendados, suplementarios o exploratorios.

Se puede acceder *online* a las variables del *Tool-Kit* en www.maelstrom-research.org/mica/network/tool-kit. La información presentada *online* incluye las variables propuestas del *Tool-Kit* (es decir, nombre, tipo y descripción), opciones de respuesta y codificación de datos. Para que sea armonizable, recomendamos que la información *online* se utilice para desarrollar preguntas individuales para incluir en cuestionarios específicos de un estudio. Idealmente, debería desarrollarse por lo menos una pregunta para cada variable, y la pregunta sería formulada de modo que vincule con la descripción de la variable. Si se utilizan múltiples preguntas, esto será importante para asegurar que las variables del *Tool-Kit* puedan derivarse de las preguntas utilizadas.

Las opciones de respuesta propuestas para cada variable están pensadas para utilizarse como son, aunque es posible alguna modificación; sin embargo, para que los datos sean armonizables, los investigadores deben asegurar que las opciones de respuesta del *Tool-Kit* puedan generarse de opciones de respuesta modificadas. Por ejemplo, si se consideró más apropiado para los investigadores del estudio, pueden utilizarse opciones de respuesta más finas, pero las nuevas opciones de respuesta deben ser adaptables a las provistas en el *Tool-Kit*. No recomendamos que los investigadores excluyan alguna de las opciones de respuesta que están propuestas en el *Tool-Kit*, ya que forman la base de la armonización y fueron desarrolladas a través de un proceso metodológico riguroso.

Además de preservar las opciones de respuesta como están propuestas en el *Tool-Kit*, las épocas de la edad también deben ser utilizadas tal cual para que los datos sean armonizables. Sin embargo, a diferencia de las opciones de respuesta, adaptar las épocas de la edad es mucho más difícil metodológicamente y puede hacer que los datos no estén armonizados. La clave es asegurar que las variables del *Tool-Kit* y las opciones de respuesta puedan generarse desde los datos recogidos en un estudio.

Una vez que el cuestionario está desarrollado, recomendamos que las preguntas actuales y sus opciones de respuesta se comparen con las descripciones de la variable y las opciones de respuesta del *Tool-Kit* por un individuo que no esté comprometido en desarrollar el cuestionario del estudio, y si el cuestionario se utiliza en un lenguaje distinto del inglés, este individuo debe tener un inglés fluido y también el lenguaje utilizado en el cuestionario.

Tabla 3. Variables centrales y auxiliares del *Tool-Kit* para los tres factores de riesgo

Variables centrales	Variables auxiliares
<i>Exposición al humo de tabaco ambiental (HTA)</i>	
1. Escalas de exposición al HTA en el hogar ^a	1. Evidencia de que en la casa del niño previamente vivió (vivieron) fumador(es)
2. Escalas de exposición al HTA en la guardería infantil ^a	2. Hábito de fumar de familiares y/o amigos cercanos
3. Frecuencia de fumar de la madre del niño	3. Tipos de productos tabacales consumidos por individuos que vivieron con el niño
4. Frecuencia de fumar del padre del niño	
5. Frecuencia de fumar de otros que vivieron con el niño	
6. Historia de residencia	
<i>Exposición al sol</i>	
1. Historia de residencia	1. Frecuencia de trabajo a destinos soleados durante el invierno
2. Frecuencia de actividades al aire libre durante las horas de sol	2. Color de la piel
3. Duración del tiempo al aire libre en los fines de semana durante el verano	3. Sensibilidad al sol
4. Duración del tiempo al aire libre en los días de semana durante el verano	4. Frecuencia de uso de protección solar: pantalla solar
5. Duración del tiempo al aire libre en los días de semana durante el invierno	5. Frecuencia de uso de protección solar: vestir camisa con mangas
6. Duración del tiempo al aire libre en los fines de semana y en las vacaciones escolares durante el invierno	6. Frecuencia de uso de protección solar: permanecer a la sombra o bajo una sombrilla
<i>Ingesta de vitamina D</i>	
1. Uso de suplementos dietarios del niño	1. Marcas de suplementos dietarios que fueron comúnmente utilizados por el niño
2. Frecuencia con que el niño usó los suplementos dietarios	2. Uso de suplementos dietarios recomendados por un profesional de atención de la salud
3. Duración del tiempo en que el niño usó los suplementos dietarios	3. Uso por el niño de aceite de hígado de bacalao
4. Uso del niño de suplementos dietarios que contienen vitamina D	4. Frecuencia con que el niño usó aceite de hígado de bacalao
5. Frecuencia con que el niño usó suplementos dietarios que contienen vitamina D	5. Duración del tiempo en que el niño usó aceite de hígado de bacalao
6. Duración del tiempo en que el niño usó los suplementos dietarios que contienen vitamina D	

^a Las escalas de exposición al HTA incorporan fuentes y lugares de exposición, así como reglas de fumar en el hogar.

Tabla 4. Ejemplo de una variable central incluida en el *Tool-Kit*

Tabla	Exposición al sol
Nombre de la variable	Frecuencia de actividades al aire libre diarias durante las horas de luz solar
Etiqueta	Frecuencia de actividades al aire libre
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificar la frecuencia de las actividades al aire libre diarias usuales del niño durante las horas de luz solar • Autoinforme de los padres o de padres y niños juntos • Pregunta por todas las épocas de edad relevantes
Tipo de valor	Texto
Perdido	9999
Unidad	<i>No aplicable</i>
Códigos de categoría y etiquetas	3: Casi siempre al aire libre 2: Más frecuentemente al aire libre 1: Más frecuentemente adentro 0: Casi siempre adentro 9999: No sabe/no recuerda

El *Tool-Kit* es un recurso metodológico para el diseño de un cuestionario y no es un depósito de datos. Mientras mantengamos un inventario de los estudios que han utilizado las variables del *Tool-Kit*, la decisión de compartir datos, en el momento de un análisis armonizado propuesto, se deja a la discreción de los investigadores del estudio individual. Ya que el objetivo a largo plazo del *Tool-Kit* es proporcionar una oportunidad de colaboración a través de la armonización, a los investigadores que utilizan las variables del *Tool-Kit* se les solicitará proveernos alguna información básica acerca de su estudio (por ej., nombre del estudio, tamaño de la muestra, variables utilizadas) para que sean expuestas en la página web del *Tool-Kit*. Para facilitar este proceso, pedimos que cuando se usa el *Tool-Kit* para desarrollar un

cuestionario específico del estudio, esta publicación sea citada apropiadamente.

La principal limitación, a la luz del proceso riguroso utilizado para seleccionar las variables centrales, es la posibilidad de que las variables seleccionadas tengan malas propiedades de medición. No estamos capacitados para identificar un cuestionario validado para utilizar en un estudio de control de casos, y por lo tanto utilizamos un abordaje de búsqueda de consenso experto para seleccionar las variables del *Tool-Kit*. El *Tool-Kit* no ha sido todavía aprobado en un contexto de investigación en la “vida real”. Mientras mostramos que las variables centrales tienen buena validez de contenido, la evaluación continua de las propiedades de medición de las variables del *Tool-Kit*

será imperativa para su utilidad y éxito. Estamos abiertos para colaborar con investigadores que deseen utilizar y evaluar las propiedades de medición de las variables centrales y sus contextos de investigación específicos.

Creemos que el *Tool-Kit* probará ser un recurso valioso para guiar a los investigadores de la EM pediátrica para desarrollar cuestionarios específicos de un estudio. Fueron utilizados métodos rigurosos de consenso epidemiológico y experto para desarrollar las variables del *Tool-Kit* y comprometemos a la comunidad de investigación de la EM pediátrica para asegurar que lo que desarrollamos es relevante. Invitamos a los expertos del área de contenidos a aprovechar la oportunidad de expandir el *Tool-Kit* para desarrollar variables centrales adicionales para otros factores de riesgo de EM prioritarios.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Karen Zabowski por proporcionar apoyo administrativo y a Genevieve Gore por su ayuda en el diseño de la estrategia de búsqueda para las revisiones de literatura de estudios de propiedad de mediciones.

Declaración de conflicto de intereses

El(Los) autor(es) declaran no tener conflictos de intereses con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

Financiación

El(Los) autor(es) declaran la recepción del siguiente apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo: Este trabajo fue apoyado por una beca de funcionamiento de la *US National MS Society* (2013–2016, Grant No. 5986412) y una *International Meeting Grant* de la *Multiple Sclerosis International Foundation* (November 2014). S.M. recibió financiación con beca doctoral de la *McGill University*, *Canadian Institutes of Health Research* y de la *MS Society of Canada*.

Referencias

- Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: Findings from over two decades (1991–2010). *J Neurol* 2015; 262(10): 2352–2363.
- Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: A descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(1): 76–84.
- Marrie RA, Yu N, Blanchard J, et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010; 74(6): 465–471.
- Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, et al. Pediatric versus adult MS: Similar or different? *Multi Scler Demyelinat Dis* 2017; 2(1): 5.
- Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, et al. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multi Scler* 2011; 17(7): 788–793.
- Munger KL, Chitnis T and Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009; 73(19): 1543–1550.
- Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80(6): 548–552.
- Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt. 10): 2589–2595.
- Alter M, Leibowitz U and Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol* 1966; 15(3): 234–237.
- Dean G and Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *BMJ* 1971; 3(5777): 725–729.
- Pugliatti M, Solinas G, Sotgiu S, et al. Multiple sclerosis distribution in northern Sardinia: Spatial cluster analysis of prevalence. *Neurology* 2002; 58(2): 277–282.
- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, et al. Evidence of early childhood as the susceptibility period in multiple sclerosis: Space-time cluster analysis in a Sardinian population. *Am J Epidemiol* 2006; 164(4): 326–333.
- Wolfson C, Wolfson DB, Veri JP, et al. Multiple sclerosis: A comparison of the latent periods of different populations. *Neuroepidemiology* 1993; 12(5): 300–306.
- Wolfson C, Wolfson DB and Zielinski JM. On the estimation of the distribution of the latent period of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1989; 8(5): 239–248.
- Pugliatti M, Cossu P, Sotgiu S, et al. Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia. *J Neurol Sci* 2009; 286(1–2): 6–13.
- Fortier I, Burton PR, Robson PJ, et al. Quality, quantity and harmony: The DataSHaPER approach to integrating data across bioclinical studies. *Int J Epidemiol* 2010; 39(5): 1383–1393.
- International Pediatric MS Study Group (IPMSSG), <http://www.ipmssg.org/>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.
- Terwee CB, Jansma EP, Riphagen II, et al. Development of a methodological PubMed search filter for finding studies on measurement properties of measurement instruments. *Qual Life Res* 2009; 18(8): 1115–1123.
- Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: A clarification of its content. *BMC Med Res Methodol* 2010; 10: 22.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Qual Life Res* 2010; 19(4): 539–549.
- Glaser EM. Using behavioral science strategies for defining the state-of-the-art. *J Appl Behav Sci* 1980; 16(1): 79–92.
- Dalkey N and Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Manage Sci* 1963; 9(3): 458–467.
- Fortier I, Doiron D, Burton P, et al. Invited commentary: Consolidating data harmonization—How to obtain quality and applicability? *Am J Epidemiol* 2011; 174(3): 261–264.
- Grinnon ST, Miller K, Marler JR, et al. National institute of neurological disorders and stroke common data element project—Approach and methods. *Clin Trials* 2012; 9(3): 322–329.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), 2017, <http://www.commondataelements.ninds.nih.gov/default.aspx>
- Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): Study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5(6B): 1113–1124. 28. Hendershot T, Pan H, Haines J, et al. Using the PhenX toolkit to add standard measures to a study. *Curr Protoc Hum Genet* 2015; 86: 1211–1217.
- Hendershot T, Pan H, Haines J, et al. Using the PhenX toolkit to add standard measures to a study. *Curr Protoc Hum Genet* 2015; 86: 1211–1217.
- Borugian MJ, Robson P, Fortier I, et al. The Canadian partnership for tomorrow project: Building a pan-Canadian research platform for disease prevention. *CMAJ* 2010; 182(11): 1197–1201.



Fibroneurina

Fingolimod 0.5 mg

FINGOLIMOD mostró superioridad contra placebo, previniendo nuevas lesiones o el agrandamiento de las lesiones existentes (estadísticamente significativo a 24 meses).¹

FINGOLIMOD mostró mayor eficacia en comparación con interferon Beta 1a I.M.²

FINGOLIMOD brindó información consistente y significativa en cuanto a la preservación del volumen cerebral en estudios de Fase III.³

FINGOLIMOD ha demostrado ser efectivo reduciendo la tasa de recaídas, la progresión de la discapacidad y la actividad en la RMN en dos estudios fase III.^(4, 5)



Synthon - Bagó

¹) A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. Ludwig Kappos, M.D, et al., for the FREEDOMS Study Group*. N Engl J Med 2010;362:387-401. ²) Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. Jeffrey A. Cohen, M.D, et al for the TRANSFORMS Study Group*. N Engl J Med 2010;362:402-15. ³) Fingolimod-effect on brain atrophy and clinical/MRI. correlations in three phase 3 studies – TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II. J Cohen, et al AAN S51.006. 21 March 2013, San Diego. ⁴) Review Safety and Efficacy of Fingolimod in Treatment-Naïve Multiple Sclerosis Patients James J. Marriott . Journal of Central Nervous System Disease 2011;3. ⁵) P07.103] Relapse Outcomes in Fingolimod-Treated Patients Previously Exposed to Natalizumab: Post-Hoc Analysis from the 4-Month, Open-Label FIRST Study Giancarlo Comi, Milan, Italy, Ralf Gold, Bochum, Germany, Frank Dahlke, Basel, Switzerland, Arijit Sinha, Hyderabad, AP, India, Philipp von Rosenstiel, Basel, Switzerland, Davorka Tomic, Basel, Switzerland, Ludwig Kappos, Basel, Switzerland.



Hacer la diferencia en la vida de personas con Esclerosis Múltiple



📍 Lima 369 5° B (C1073AAF) Capital Federal

☎ (+54) 11 4384-9970 / 71 / 72

✉ informacionmedica@synthonbago.com.ar

🌐 www.synthonbago.com.ar



Synthon-Bagó