

Biomarcadores. Algunos aspectos del tratamiento en esclerosis múltiple

Biomarkers and some aspects of treatment in multiple sclerosis

Dr. Arturo Javier Arias Cantalapiedra, Dr. C. Jorge Luis González Roig

Centro Nacional de Rehabilitación. Hospital Julio Díaz González. La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: la esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central de probable origen autoinmune y causa desconocida.

Desarrollo: recién se han desarrollado una serie de biomarcadores que permiten un conocimiento más exacto de la patogenia de la enfermedad, lo que facilita el diagnóstico y el establecimiento de un mejor pronóstico, así como evaluar, de manera más eficaz, el tratamiento indicado a los pacientes afectados. Se realizó una revisión sobre la importancia de la ejecución de la resonancia magnética por imágenes y se añadieron otros marcadores que demostraron su eficiencia, entre los que se encontraron los neurofilamentos y la tomografía de coherencia óptica. Se señalaron novedosos criterios relacionados con la terapia más eficiente para estos pacientes a nivel mundial. Se realizaron revisiones bibliográficas en las bases de datos: Medline, Biblioteca Cochrane y Dynamed de Medicina Basada en la Evidencia, la Biblioteca Virtual de Salud de Bireme y Ebsco en el período de septiembre de 2010 a octubre de 2014.

Conclusiones: la esclerosis múltiple es la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en los adultos jóvenes y es la forma más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central. En la actualidad existen grandes avances en la identificación de marcadores biológicos que con seguridad permitirán avanzar mucho más en el conocimiento general de la enfermedad y con ello en su diagnóstico, pronóstico y evaluación de los mejores tratamientos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, biomarcadores, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system of probable autoimmune origin and unknown cause.

Development: recently we have developed a number of biomarkers that allow more accurate understanding of the pathogenesis of the disease which facilitates better diagnosis and establish a better prognosis and to evaluate more effectively the treatment to patients affected indicated. Has conducted a review of these issues allowing argue that remains very important to the realization of nuclear magnetic resonance but other markers that are proving to be effective among which we can mention the neurofilament and optical coherence tomography are added. Novel criteria are also mentioned as the most effective therapy with that account globally for these patients literature review was conducted in Medline, Cochrane Library and Dynamed of the Evidence-Based Medicine, Virtual Health Library of Bireme and EBSCO from September 2010 to October 2014.

Conclusions: multiple sclerosis is the most common cause of neurological disorders in young adults and is the most common form of the disease by altering central nervous system myelin. Currently there are major advances in the identification of biomarkers that will surely help further more general knowledge of the disease and thus the diagnosis, prognosis and evaluation of best treatment.

Keywords: multiple sclerosis, biomarkers, treatment.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que hasta hace unos 25 años fue muy temida por médicos y pacientes, en especial en lo referente a su pronóstico y tratamiento, pero con el advenimiento del desarrollo de la ciencia y la tecnología en biomedicina, surgen elementos para su diagnóstico como es el estudio del líquido cefalorraquídeo y sobre todo en la resonancia magnética nuclear, unido al considerable avance experimentado con los medicamentos inmunomoduladores, aunque siempre se ha señalado la importancia capital de tener a mano biomarcadores que permitan hacer un diagnóstico cada vez más precoz y certero. El presente trabajo se realiza con el objetivo de presentar las novedades sobre dichos aspectos, después de realizar una revisión bibliográfica en las bases de datos: Medline, Biblioteca Cochrane y Dynamed de Medicina Basada en la Evidencia, Biblioteca Virtual de Salud Bireme y Ebsco, entre otras fuentes de información.

BIOMARCADORES¹⁻⁸

La EM es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes, en su desarrollo intervienen procesos independientes de inflamación, desmielinización, neurodegeneración, gliosis y reparación, responsables de la heterogeneidad y variabilidad individual en la expresión de la enfermedad, del pronóstico y de la respuesta al tratamiento.¹

De modo tradicional, ha sido un objetivo prioritario, profundizar en el conocimiento de la EM, encontrar biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad, detectar perfiles pronósticos y evolutivos, y por último conseguir monitorizar la respuesta al tratamiento. Resulta lamentable que pocos de estos biomarcadores hayan sido validados de manera adecuada, lo cual impide su aplicación en la práctica clínica.^{1,2}

Al presente, los expertos recomiendan un giro en la investigación, no tanto hacia el descubrimiento de nuevas moléculas o técnicas de imagen, sino hacia una validación clínica de estos marcadores^{1-3,5} los cuales pueden ser de inflamación, de desmielinización, de daño axonal, de activación glial y de regeneración. También, según el tipo de fluido biológico, donde se determinan: sangre, suero, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), y por último de estructura o función, que miden: marcadores moleculares, marcadores clínicos y marcadores en imagen, como pueden ser la resonancia magnética (RM) y tomografía de coherencia óptica (OCT).^{1,5-6,8}

Las bandas oligoclonales de IgG (BOC) en el LCR fue el primer biomarcador descrito en la EM, están presentes en más del 95 % de pacientes y, aunque no son específicas de la enfermedad, contribuyen a su diagnóstico y demuestran la naturaleza inflamatoria de las lesiones.^{3,5-8}

En los últimos años, los biomarcadores que más se estudian son los neurofilamentos (NF)⁽¹⁻³⁾ en el líquido cefalorraquídeo, que forman parte del citoesqueleto de las neuronas y de los axones, y además de tener una función de soporte, intervienen en el proceso de conducción axonal y se clasifican como NF de cadena pesada, intermedia y ligera (NFL). En particular, los NFL pueden reflejar mejor el daño axonal agudo, ya que hay una correlación con la actividad de la enfermedad (sea evaluada mediante los brotes, mediante lesiones realizadas en gadolinio o incluso con las bandas oligoclonales), y además, puede tener valor pronóstico en la conversión de síndrome clínico aislado (SCA) a EM.^{1-3,7.}

Natalizumab, Gunnarsson, *et al* (2011) demuestran que los resultados reflejaron que, tanto en los pacientes en brote como en remisión, los niveles de NF tras 6-12 meses de tratamiento, descienden de modo significativo para aproximarse a los niveles del grupo control. Además de observar una disminución más pronunciada en las formas remitente-recurrente que en las secundaria-progresiva (SP). Por otra parte, el estudio combinado de las cadenas del NF puede ser útil para detectar perfiles pronósticos y evolutivos en la EM y en la elección del tratamiento. El NF se anticipa como un marcador de respuesta al tratamiento en el futuro, si bien son necesarios más estudios de correlación clínica.^{1,2}

También la tomografía de coherencia óptica (OCT)^{1, 2} es un nuevo biomarcador de imagen de neurodegeneración en EM y un posible candidato para el futuro en la práctica clínica. La OCT permite obtener imágenes del espesor de la retina, cuantificar su grosor y su capa más interna. Es una técnica rápida, no invasiva, cuantitativa, precisa y reproducible. Se basa en un principio similar al de los ultrasonidos y se relaciona con la patología e histología en EM. De esta manera, se correlaciona con la clínica y es sensible a los cambios en el tiempo, aspecto este último bastante importante para comprobar su valor pronóstico. La pérdida de fibras nerviosas en pacientes con EM se ha confirmado en diversos estudios *posmortem*, electrofisiológicos, con animales e *in vivo*, incluso en pacientes sin historia de neuritis óptica (NO), de ahí su posible valor como biomarcador.

Trip *et al* (2005) realizaron un estudio para determinar la pérdida axonal del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y la disfunción visual en

la NO.⁸ En el presente trabajo, realizado en 25 pacientes con un único episodio previo de NO y recuperación incompleta, y 15 sujetos controles, mostró una reducción significativa de alrededor del 30 % en la RNFL, y del 10 % en el volumen macular en los ojos afectados en comparación con los ojos controles y con los ojos contralaterales no afectados clínicamente. La OCT también ayuda a diferenciar un primer episodio de NO asociada a EM de una neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic (que en un momento se planteó como una forma clínica de EM pero que hoy está demostrado que hasta en sus genes son enfermedades diferentes), ya que en los tres primeros meses refleja un daño en la retina más grave tras un episodio de NO en los casos de NMO en comparación con la EMRR. Asimismo, la OCT permite diferenciar una NO retrobulbar por EM de una NO isquémica^{1-2,5}, después de 3 meses, la NO isquémica muestra un patrón de afectación principal en el sector superior, mientras que en la NO retrobulbar se afecta en principio el sector temporal. La OCT podría ser un marcador biológico para monitorizar la progresión y los tratamientos en la EM. Recién se ha publicado el primer documento de consenso que establece los criterios de evaluación de calidad de la OCT, y que permitirá comparar resultados e implementar la técnica en ensayos clínicos, sobre todo en los diseñados para demostrar un efecto neuroprotector.²

De modo tradicional se han obtenido datos muy importantes mediante la evaluación de la EM con RM. A modo de resumen, se trata de un excelente biomarcador para el diagnóstico, un importante marcador de inflamación y de actividad de la enfermedad pero así mismo un marcador incompleto para medir la neurodegeneración. De modo individual, la RM puede ser útil para monitorizar el tratamiento en la fase inflamatoria, aunque no hay suficiente evidencia en la fase neurodegenerativa de la enfermedad.¹⁻²

Pero la investigación continúa sin cesar, de hecho la EM es una de las enfermedades en las que se han visto cada vez más resultados en su investigación lo cual dicho sea de paso es cada vez más prometedor. A principios de la década pasada se intentaba como tratamiento inmunomodular mediante la inyección con células T solo que la gran diversidad de estas en la especie humana dificultaba tal fin que en teoría se presentaba muy prometedor, hoy día, la prestigiosa revista Cell Res (2015) publica que un importante descubrimiento sobre un nuevo tipo de células inmunitarias, podría ser la clave para el desarrollo de un futuro tratamiento contra la EM. Las células TH-GM, que hasta no hace mucho eran desconocidas, desempeñan un papel crucial en el sistema nervioso central y en la patogénesis de la inflamación neuronal. Se ha comprobado que la proteína STAT5 (Programa subconjunto de células T helper-CSF), esenciales para la neuroinflamación autoinmune, un miembro de la familia STAT de proteínas, es el programa de las células TH-GM que inicia una respuesta inmunitaria frente a un auto antígeno en reacción a una señal de la interleucina-7, causando inflamación, patogénesis y daños en el sistema nervioso central; por lo que al bloquear la interleucina-7 o la proteína STAT5, podría conseguirse un notable beneficio terapéutico para la EM.

Además, mediante un análisis de redes, herramienta muy útil porque brinda la posibilidad de ver las interacciones entre factores y componer una red podría ayudar a formar grupos y a definir subgrupos moleculares de la enfermedad, se ha demostrado que la enfermedad no sigue el mismo patrón en mujeres que en hombres y más importante aún, que la variante en el alelo 15:01 del gen HLA-DBR1 solo crea riesgo en mujeres. Este hallazgo indica que, bajo el nombre de EM, pueden estar diversas enfermedades como ha señalado desde hace algún tiempo. También se ha analizado la expresión genética y se ha intentado ver las alteraciones relacionadas con la enfermedad, se han comparado muestras de pacientes y de personas (de igual edad y sexo) sin enfermedad neurológica alguna; además, las muestras de los pacientes existían de dos fases de la enfermedad: en

fase de brote y en remisión. De este modo, también se ha detectado que los mecanismos moleculares relacionados con el patrón brote-remisión son diferentes en hombres y en mujeres.

TRATAMIENTO⁹⁻¹⁹

Hasta los años 90 del pasado siglo y con el conocimiento de la necesidad de inmunomodular esta enfermedad, para intentar evitar su evolución, desastrosa en la mayoría de los casos, solo apenas se contaba con esteroides por vía oral, la ACTH fue usada desde los años 60 hasta cerca de más de dos décadas atrás. Después comenzó el uso de la prednisona por vía oral y desde finales del pasado siglo se reconocen tres principios de tratamiento de esta enfermedad:

1. Tratamiento del brote agudo con metilprednisolona alrededor de 5 días y luego prednisona vía oral hasta los siguientes 15-25 días aproximadamente.⁸
2. Inmunomodulación e inmunosupresión, el primero comenzó con interferones β (tipos 1A y 1B) y la inmunosupresión con citostáticos.¹⁻¹⁰
3. Rehabilitación para el tratamiento de las secuelas discapacitantes desde el punto de vista biopsicosocial, que abarca no solo el uso de agentes físicos y ejercicio terapéutico sino medidas higiénico dietéticas.^{10, 11, 15}

En la *Guía terapéutica del Comité Europeo para la investigación y el tratamiento de la esclerosis múltiple* (ECTRIMS) para el 2014^{9-11,17-19} se indican las recomendaciones siguientes:

Fuerte: a favor (hacer) en contra (no hacer).

Débil: a favor (hacer) en contra (no hacer).

BEC: basado en la experiencia clínica (BEC).

Tratamiento del síndrome clínico aislado^{9-10,15}

Interferón β (1a ,1b):

Fuerte: paciente con primer episodio sugestivo de EM y lesiones en RM para retrasar nuevos brotes y/o nuevas lesiones que permitan un diagnóstico certero.

Acetato de glatiramero: ^{11,16}

Fuerte: paciente con primer episodio sugestivo de EM y lesiones en RM para retrasar nuevos brotes y/o nuevas lesiones que lleven a diagnóstico certero.

Esclerosis múltiple confirmada:^{10, 20}

1.- Interferón β (1a ,1b) :

Fuerte: RR y actividad clínica en brotes para (-) frecuencia de brotes.

Débil: RR y actividad clínica en brotes para enlentecer el aumento de la discapacidad.

Débil: SP y actividad clínica en brotes (subcutáneo) para disminuir frecuencia de brotes y enlentecer progresión en escala EDSS.

Fuerte: si es progresiva primaria, no se recomienda.

2.- Acetato de glatiramero:

Fuerte: remitente recurrente (RR) y actividad clínica en forma de brotes, para (-) frecuencia de brotes.

Débil: RR y actividad clínica en forma de brotes, para enlentecer aumento de la discapacidad.

Fuerte: PP, no se recomienda.

3.- Natalizumab:

Fuerte: RR que no responden a los anteriores y en pacientes RR agresivas que no han recibido algún tratamiento modificador del curso de la enfermedad, para (-) frecuencia de brotes y enlentecer aumento de la discapacidad.

BEC: controles periódicos (clínicos y RM) por luecoencefalopatía multifocal progresiva.

BEC: azatioprina, ciclofosfamida, mitoxantrona o metotrexato (+) riesgo luecoencefalopatía multifocal progresiva si continuación se administra Natalizumab a

4.- Fingolimod: ^{12,13}

Fuerte: RR que no responden a interferón β ni acetato de glatiramero así como EM RR agresivas que no han recibido otro tratamiento modificador del curso de la enfermedad, para (-) frecuencia de brotes y enlentecer aumento de la discapacidad.

BEC: por eventual afectación del ritmo cardíaco, tras las primeras dosis (vigilancia por Agencia Europea).

5.- Mitoxantrona:

Fuerte: RR agresiva o SP con brotes que no responden de manera adecuada al tratamiento indicado y que presenten evidencias de inflamación activa.

BEC: hasta FEV 50 % y se requiere control ECO ventricular periódicos durante el tratamiento y después por un período de varios años.

BEC: los pacientes deben someterse a control hematológico periódicos durante el tratamiento y después por un período de varios años.

6.- Metotrexato:

Débil: no se recomienda para reducir actividad inflamatoria y/o enlentecer el aumento de la discapacidad.

7.- Azatioprina:

Débil: RR y con algunas características clínicas (enfermedad sistémica o espectro de neuromielitis óptica) se recomienda valorar este tratamiento.

8.- Ciclofosfamida:

Fuerte: EM progresiva, no se recomienda el tratamiento.

Débil: como posible opción en pacientes con formas agresivas que no responden al tratamiento médico adecuado.

9.- Trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas.

Débil: RR o SP con brotes, aumento de la discapacidad y actividad inflamatoria en RM refractaria al tratamiento médico adecuado, se recomienda.

Esclerosis múltiple en niños: ^{9-10,19}

1.- Interferón beta y acetato de glatiramero:

Débil: pacientes menores de 18 años, se recomiendan en iguales dosis que en adultos.

2.- Natalizumab:

Débil: contraindicado, según ficha técnica, en menores de 18 años, pero se podría considerar su uso cuando fallen inmunomoduladores en determinadas circunstancias y en iguales indicaciones y dosis que en adultos.

3.- Mitoxantrona:

Fuerte: en EM menores 18 años, no se recomienda.

4.- Ciclofosfamida:

Débil: EM menos 18 años, no se recomienda.

Si fallo terapéutico:

Débil: RR en tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero, la existencia de actividad clínica (brotes o aumento de la discapacidad) junto con actividad radiológica (lesiones activas) confiere un riesgo de persistencia de la actividad clínica. En estos pacientes se recomienda un cambio de tratamiento.

BEC: RR en tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero, se recomienda valorar la persistencia de la actividad clínica y radiológica en los primeros 12 meses del tratamiento y revisar su eficacia periódicamente.

Suspensión o no del tratamiento:

Débil: RR en tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero, la existencia de actividad clínica (brotes o aumento de la discapacidad) junto con actividad radiológica (lesiones activas) confiere un riesgo de persistencia de la actividad clínica. En estos pacientes se recomienda un cambio de tratamiento.

BEC: RR en tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero, se recomienda valorar la persistencia de la actividad clínica y radiológica en los primeros 12 meses del tratamiento y revisar su eficacia periódicamente.

Deseo gestacional, embarazo y lactancia:

BEC: una adecuada planificación del embarazo es fundamental para evitar riesgos.

Débil: se recomienda evitar inmunomoduladores en el momento en la paciente manifieste su deseo gestacional.

Fuerte: no iniciar tratamiento inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatiramero) durante el embarazo.

BEC: aconsejada la lactancia materna igual que en la población general.

Débil: en mujeres con elevada actividad de la enfermedad o durante el embarazo, valorar el inicio precoz con Inmunomoduladores tras el parto.

Débil: no es recomendable la lactancia durante el tratamiento inmunomodulador.

Tratamiento del brote:

1.- Metilprednisolona.

Fuerte: en pacientes con un brote discapacitante, se recomienda durante 3 a 5 días consecutivos para disminuir la duración del brote.

Débil: la pauta a dosis intravenosa alta o dosis equivalentes orales puede tener similar eficacia.

2.- Hormona adrenocorticotrópica y dexametasona:

Débil: EM con brote discapacitante, se recomienda ACTH como opción en pacientes donde no exista posibilidad de tratamiento con metilprednisolona.

3.- Tratamiento rehabilitador multidisciplinario:

Débil: EM con brote discapacitante grave se recomienda la conveniencia de iniciar tratamiento rehabilitador si persisten síntomas tras el tratamiento farmacológico.

4.- Plasmaféresis:¹⁹

Débil: EM con brote discapacitante grave que no responda a ciclos de corticoterapia intravenosa, se recomienda.

5.- Inmunoglobulina G intravenosa:

Fuerte: EM con brote discapacitante, no se recomienda sola o en combinación con metilprednisolona intravenosa. *Débil:* EM con brote discapacitante, no se recomienda tratamiento con dexametasona.

Tratamiento de los síntomas:

Fatiga ^{10-12,20}

1.- Amantadina:

Débil: se recomienda.

2.- Modafinilo:

Fuerte: no se recomienda.

3.- Pemolina:

Fuerte: no se recomienda tratar con Pemolina.

4.- Metilfenidato:

Débil: no se recomienda.

Estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía:

Débil: se recomiendan.

Espasticidad:^{11,12-15,20}

BEC: considerar efectos beneficiosos de la espasticidad desde el punto de vista funcional.

1.- Baclofeno oral, tizanidina y diazepam.

Débil: se recomienda baclofeno oral.

Débil: si no hay mejoría clínica o haya mala tolerancia al baclofeno oral, se recomienda cambiar a tizanidina.

Débil: no mejoría clínica con los anteriores, se recomienda tratamiento con diazepam.

2.- Gabapentina.

Débil: se recomienda.

3.- Nabiximols.

Fuerte: no mejoría clínica o intolerancia al resto de los tratamientos, se recomienda. Valorar su discontinuación si no se observa mejoría en la sintomatología a corto plazo.

4.- Baclofeno intratecal.

Débil: EM y espasticidad grave sin respuesta a la medicación oral, se recomienda previa realización de *test* de baclofeno intratecal y en pacientes con capacidad de marcha la prueba se realiza mediante una Bomba externa que permita evaluar la capacidad funcional.

5.- Toxina botulínica A.

Débil: se recomienda la aplicación local.

6.- Fisioterapia

Débil: ejercicios activos o pasivos, estiramiento, solo o combinado con otros antiespásticos, se recomienda.

Capacidad de la marcha: ^{10-11,20}

1.- Dalfampridina.

Fuerte: se recomienda. Valorar suspender la medicación si no se observa mejoría a acorto plazo.

Dolor neuropático: ^{11,87}

1.- Gabapentina.

Débil: se recomienda.

2.- Carbamacepina.

Débil: se recomienda

3.- Amitriptilina.

Débil: se recomienda.

4.- Pregabalina.

Débil: se recomienda.

Deficit cognitivo:^{1, 10,20}

1.- Donepezilo.

Fuerte: no se recomienda.

2.- Interferón beta.

Débil: no se recomienda

3.- Acetato de Glatiramero.

Débil: no se recomienda.

4.- Rivastigmina.

Fuerte: no se recomienda.

5.- Memantina.

Fuerte: no se recomienda.

6.- Rehabilitación cognitiva.

Débil: se recomienda.

Disfunción vesical: ^{12,20}

BEC. Valorar tipo de disfunción vesical para realizar intervenciones pertinentes.

1.- Oxibutinina:

Débil: Urgencia–incontinencia, se recomienda.

2.- Tolterodina:

BEC: Urgencia–incontinencia, se recomienda.

3.- Desmopresina:

Débil: disfunción vesical y nicturia, se recomienda.

4.- Tratamiento rehabilitador del suelo pélvico:

BEC: se recomienda.

5.- Cateterismo vesical intermitente:

BEC: con volumen residual aumentado, se recomienda.

BEC: los pacientes candidatos deben recibir una adecuada capacitación.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ^{17,20}

1.- Tratamiento rehabilitador multidisciplinario.

Débil: se recomienda el tratamiento adecuado al momento evolutivo pues mejora la CVRS y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.

CONCLUSIONES

En la actualidad se mencionan como biomarcadores de mayor fiabilidad, además de la resonancia magnética, los neurofilamentos y la tomografía de coherencia óptica. Por primera vez, en el tratamiento de la EM se destacan dos fármacos, ambos por vía oral, la Cladribina (inmunosupresor) y el Fingolimod (inmunomodulador) ⁹⁻¹⁰ ambos han demostrado una muy importante disminución de la carga lesional por RM en los pacientes con EM y el poco aumento de la progresión en la *Expanded Disability Status Scale* (EDDS de John Kurtzke) Estos fármacos, en cuanto a su eficiencia, resaltan por encima de los medicamentos antes utilizados, aunque sus defectos indeseables aún los mantienen bajo investigación sobre todo por la depresión que ocasionan al sistema inmunológico.

No obstante, se continúa la investigación con prometedoras esperanzas y más aún, se espera que pronto se disponga de nuevos biomarcadores y de medicamentos más confiables que permitan un mejor conocimiento de esta enfermedad y con ello obtener mejores resultados en los pacientes tratados.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo no hemos recibido ayuda económica para su realización; no hemos firmado acuerdo por el recibamos beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Tampoco alguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández, O; Arroyo-González R. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2013;56(7):375-90.
2. Fernández, O, Martín, R. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: 2014. *Rev Española Neurol* 2014;58:553-70.
3. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, *et al.* Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58:383-91.
4. Brandson, C. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;69:89-95.

5. Kostulas VK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol*, 1987;44:1041-4.
6. McLean BN, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*, 1990;113:1269-89.
7. Brandt AU, Zimmermann H. Patterns of retinal damage facilitated differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PLoS One*, 2012;7:e38741.
8. Trip et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58:383-91
9. McLean BN, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*, 1990;113:1269-89.
10. López-Méndez P, Montalban, X. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2013;(1):8-12.
11. Fernández, O; Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Española Neurol* 2013;57(5):217-229.
12. Fernández, O, Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). *Rev Española Neurol* 2012;54(7):734-49.
13. García-Merino J, Sánchez, A. Mecanismos básicos de acción del fingolimod en relación con la esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2012;55(1):31-7.
14. Cervera, C. Infecciones y fingolimod. *Rev Española Neurol* 2012;55(4):227-37.
15. Oreja-Guevara, C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Española Neurol*. 2012;55(7):421-30.
16. Oreja-Guevara, C, Montalban, X. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2013;57(8):359-73.
17. Abad, P, Rivera, V, Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS. E) *Rev Española Neurol*. 2013;55(12):737-48.
18. Olascoaga, J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2010;51:279-88.
19. Bermejo, P, Oreja-Guevara, C. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Española Neurol* 2010;50(2):101-8.

20. López-Méndez, P, Jordi R. Adhesión terapéutica a tratamiento inmunomodulador de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Española Neurol* 2013;56:8-12.

21. Therapeutical guide for multiple esclerosis. ECTRIMS, Nov. 2013. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(5) may.

Recibido: 8 mayo 2015
Aceptado: 14 febrero 2016

Dr. *Arturo Javier Arias Cantalapedra*. Centro Nacional de Rehabilitación Julio Díaz González: Boyeros. La Habana. Cuba. email: arturoac@infomed.sld.cu