



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 3

Biomarcadores en esclerosis múltiple

Lección 1

Clínica

Dr. José Manuel García Domínguez

Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por ser una enfermedad extremadamente heterogénea, donde la evolución individual es impredecible. En las últimas décadas el esfuerzo por encontrar biomarcadores ha sido la norma y es solo en los últimos años cuando se han empezado a obtener resultados positivos. En esta lección se reflejarán los marcadores radiológicos y de laboratorio más relevantes y se discutirán las aportaciones que la clínica puede ofrecer.

La mayor dificultad para la identificación de biomarcadores en la EM radica en la necesidad de un largo tiempo de observación para obtener los resultados de esos marcadores y la problemática del acceso al sistema nervioso central y sus fluidos, inherente a todas las enfermedades neurológicas. La aparición de las nuevas técnicas con sensibilidad aumentada como los ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de nueva generación ha permitido un increíble desarrollo en esta búsqueda de biomarcadores, como se comentará más tarde.

Debido al carácter neurodegenerativo de la EM, disponer de biomarcadores adecuados para ajustar el tratamiento de forma precoz es absolutamente fundamental, así como de otros biomarcadores que permitan minimizar los riesgos asociados a las diferentes terapias. Actualmente, el esfuerzo se centra en implementar estos biomarcadores de forma global y confiable en la práctica clínica, de tal manera que se consiga una validación robusta que permita así poder adecuar las decisiones terapéuticas, a tiempo y con riesgos asumibles.

2. Biomarcadores clínicos

Los biomarcadores clínicos tienen un papel discreto en la predicción de la evolución de la EM. Esto se debe a la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad y a que, si bien son fácilmente identificables, la mayoría no son modificables. Los principales biomarcadores clínicos se muestran en la **Tabla 1**.

Demográficos
• Raza • Edad • Sexo • Déficit de vitamina D • Tabaco • Mononucleosis tardía
Fenotipo progresiva primaria
Brotos: distancia primero-segundo, número de brotes en los primeros años-presencia de lesiones espinales
PIRA
EDSS basal
Deterioro cognitivo al diagnóstico

EDSS: Expanded Disability Status Scale; PIRA: Progression Independent of Relapse Activity

Tabla 1. Biomarcadores clínicos.

2.1. Factores demográficos

Dentro de los factores demográficos, la raza no caucásica ha sido considerada como un factor protector para el desarrollo de EM, dado que la presencia de esta enfermedad es menos frecuente en estas poblaciones ⁽¹⁾. Sin embargo, estudios recientes muestran que existe un aumento de la prevalencia en la población afroamericana de los Estados Unidos y que este grupo, junto con la población hispana, tendrían un peor pronóstico de la enfermedad ⁽¹⁾.

El debut a una edad más avanzada se ha identificado como un factor pronóstico adverso clásico para la evolución de la EM ⁽²⁾. Sin embargo, en un amplio estudio en una cohorte de personas con síndrome clínico aislado (CIS), se evidenció cómo el debut a una edad más joven era factor de riesgo para el desarrollo de una EM clínicamente definida, con una *hazard ratio* (HR) ajustada de 1,9 para una población de 19 años o menos ⁽³⁾. En este grupo de edad la adquisición de discapacidad parece ser más lenta, pero, al tener un debut más precoz, también se alcanza antes una discapacidad significativa en comparación con las personas que debutan más tarde ⁽⁴⁾. Por otro lado, en las personas que debutan con EM a una edad más avanzada predomina el curso progresivo, la presencia de comorbilidades y una menor respuesta a los tratamientos disponibles ⁽⁵⁾.

El sexo masculino se ha considerado un factor pronóstico adverso para la EM, adquiriendo los hombres los hitos de discapacidad de forma más rápida que las mujeres ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Sin embargo, el desarrollo de EM tras un debut de un CIS no parece verse claramente influenciado por el sexo ⁽³⁾.

Otros factores demográficos, como el déficit de vitamina D o el tabaco se han puesto en relación con un pronóstico desfavorable. Mención aparte merece el virus de Epstein-Barr, cuya seropositividad es prácticamente universal entre las personas con EM, y la infección y el desarrollo de una mononucleosis en una edad más tardía se han relacionado con el desarrollo posterior de EM ⁽⁸⁾.

Finalmente, el debut de la EM como forma progresiva primaria se ha asociado a peores resultados a largo plazo ⁽⁷⁾. Si bien la definición de los fenotipos está en revisión y para algunos autores debería considerarse un espectro evolutivo dentro de la misma enfermedad ⁽⁹⁾.

2.2. Los brotes como biomarcadores de la esclerosis múltiple

Se define como brote cualquier disfunción neurológica coherente con un territorio anatómico, que aparece precedida de 30 días de estabilidad clínica y tiene una duración mayor de 24 horas en ausencia de fiebre o infección ⁽¹⁰⁾. El brote ha sido la manifestación más característica de la EM desde su identificación por Charcot en el siglo XIX y durante mucho tiempo se ha considerado el principal objeto de los tratamientos. No todos los brotes de la enfermedad se consideran con el mismo

poder predictivo y, por lo tanto, no deberían todos ellos ser considerados como biomarcadores clínicos de la enfermedad.

En este sentido, los estudios realizados en cohortes de historia natural, fundamentalmente por los grupos de los doctores Confavreux en Lyon y Ebers y Scalfari en Ontario, demuestran cómo son los brotes frecuentes al inicio de la enfermedad los que sí tienen impacto en la adquisición posterior de discapacidad, mientras que el total de los brotes durante toda la enfermedad no posee el mismo poder predictivo⁽⁶⁾. Los brotes durante los 2⁽⁶⁾ a 5⁽¹¹⁾ primeros años y el tiempo entre el primer y el segundo brote fueron los más predictivos del desarrollo posterior de una EM secundaria progresiva⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Sin embargo, los brotes más allá de los 3 primeros años no parecen influir en este diagnóstico⁽⁶⁾. Esta información no nos debe colocar en una posición nihilista más allá de los 2 primeros años, dado que se estima que en torno a un tercio de la adquisición de la discapacidad en los pacientes con EM remitente recurrente se debe a las secuelas de los brotes⁽¹²⁾. La recuperación incompleta del primer brote también se ha relacionado con un peor pronóstico⁽⁷⁾.

La localización del brote también es un factor clínico pronóstico. El debut con neuritis óptica se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollo de EM⁽³⁾ y menor riesgo de adquisición de discapacidad⁽⁷⁾. Por otro lado, los brotes de tronco⁽⁶⁾, en el cerebelo (2), polisintomáticos o en la médula espinal⁽¹³⁾ se han asociado a un peor pronóstico.

De los biomarcadores clínicos, la presencia de brotes sería el único dato con potencial para ser marcador subrogado de la enfermedad. Los tratamientos disponibles hasta la fecha se han aprobado en función de la reducción de la tasa de brotes y dicha reducción se ha asociado a mejores resultados de discapacidad a largo plazo⁽¹⁴⁾. El inicio precoz de los tratamientos ha ampliado también la distancia interbrotes, desplazando así el diagnóstico de EM tras un CIS⁽³⁾.

A la inversa, los brotes también pueden tener utilidad como biomarcador en el caso de respuesta al tratamiento. La definición de respuesta subóptima o fallo terapéutico es compleja y no existe un único consenso al respecto, pero la presencia de brotes tras el inicio de un fármaco modulador de la enfermedad se considera un biomarcador de fallo en los diferentes criterios propuestos⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Esto deriva de la observación de que la presencia de brotes durante el tratamiento se ha asociado a peor pronóstico a medio-largo plazo⁽¹⁵⁾.

2.3. Progresión de la discapacidad

La presencia de discapacidad medida mediante la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* –EDSS–) tras el primer brote se ha relacionado con un peor pronóstico a largo plazo⁽¹⁷⁾. Recientemente, los estudios que se centran en la progresión independiente de los brotes (*Progression Independent of Relapse Activity* –PIRA–) han demostrado que aquellas personas que presentan PIRA también desarrollarán mayor discapacidad tardía, especialmente si este fenómeno se da al inicio de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

Actualmente, la utilización de medidas compuestas que incluyen el test de los 25 pies y el test de los 9 palitos junto con la EDSS, lo que se ha venido denominando *EDSS-plus*, permite una detección de la progresión de la discapacidad de forma más sensible⁽¹⁹⁾, lo que podría aumentar su papel como biomarcador de la evolución de la enfermedad.

La presencia de deterioro cognitivo también se ha relacionado con una peor evolución de la enfermedad. Este puede estar presente desde estadios iniciales o presintomáticos⁽²⁰⁾ y predice una adquisición mayor de EDSS⁽²¹⁾. No solo se relaciona con parámetros crudos de discapacidad física, sino que también es predictivo de problemas sociolaborales en las personas con EM⁽²²⁾. La evidencia del efecto de los tratamientos para la EM sobre la evolución del deterioro cognitivo es aún pobre.

2.4. Nuevas perspectivas

En los últimos años estamos asistiendo a un importante avance sobre el uso de dispositivos portátiles con capacidad de medición (*wearables*) que pueden ayudar a detectar de forma sutil los cambios clínicos que ocurren en nuestros pacientes.

De momento, los resultados más validados se centran en la detección de progresión sutil de la discapacidad ya sea por alteración de la marcha, la motricidad fina de la mano o de parámetros en relación con el equilibrio⁽²³⁾. Existen varias limitaciones en relación con el uso de estos dispositivos, fundamentalmente la dificultad para la validación de estas herramientas, su frecuente actualización, lo que impide la comparación entre diferentes dispositivos, y el efecto de cansancio del paciente a la hora de realizar las diferentes tareas⁽²⁴⁾.

Otra perspectiva que se ha intentado utilizar en los últimos años son los resultados percibidos por el paciente (*patient reported outcomes* –PRO–). Estos datos clínicos, inherentemente subjetivos, han demostrado relación con parámetros de progresión de la discapacidad ⁽²⁵⁾. La introducción de las nuevas tecnologías ha permitido una mayor utilización de estos test facilitando su difusión y, por lo tanto, permitiendo una mayor posibilidad de evaluación de estas herramientas como posibles biomarcadores clínicos ⁽²⁶⁾.

Conclusiones

- Los parámetros clínicos tienen una validez limitada como biomarcadores en la EM.
- Los brotes durante los primeros años de la enfermedad y la adquisición de discapacidad precoz son los más potentes.
- El uso de wearables o de PRO podría mejorar la relación de los parámetros clínicos con la adquisición de discapacidad a largo plazo.
- Al margen de los brotes, todavía estamos lejos de poder tomar decisiones terapéuticas en relación con estos biomarcadores.

Bibliografía

1. Amezcua L, McCauley JL. Race and ethnicity on MS presentation and disease course. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):561-7. [\[Pubmed\]](#)
2. Rotstein D, Montalbán X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300. [\[Pubmed\]](#)
3. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74. [\[Pubmed\]](#)
4. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al.;Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13. [\[Pubmed\]](#)

5. Buscarinu MC, Reniè R, Morena E, Romano C, Bellucci G, Marrone A, et al. Disease Course and Safety-Efficacy of DMTs. *Front Neurol.* 2022 Mar 10;13:829331. [\[Pubmed\]](#)
6. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29. [\[Pubmed\]](#)
7. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003 Apr;126(Pt 4):770-82. [\[Pubmed\]](#)
8. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301. [\[Pubmed\]](#)
9. Granziera C, Derfuss T, Kappos L. Time to Change the Current Clinical Classification of Multiple Sclerosis? *JAMA Neurol.* 2023 Feb 1;80(2):128-30. [\[Pubmed\]](#)
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31. [\[Pubmed\]](#)
11. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y; UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology.* 2009 Nov 17;73(20):1616-23. [\[Pubmed\]](#)
12. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022 Sep 14;145(9):3147-61. [\[Pubmed\]](#)
13. Usta NC, Boz C, Terzi M. Early onset multiple sclerosis and the effect of disease onset age on neurological disability in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Nov 23;224:107528. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
14. Tintoré M, Arrambide G, Otero-Romero S, Carbonell-Mirabent P, Río J, Tur C, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler.* 2020 Nov;26(13):1658-69. [\[Pubmed\]](#)
15. Río J, Rovira À, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana Á, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2018 Mar;24(3):322-30. [\[Pubmed\]](#)
16. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Apr;19(5):605-12. [\[Pubmed\]](#)
17. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, et al.; MSBase Study Group. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain.* 2017 Sep 1;140(9):2426-43. [\[Pubmed\]](#)
18. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023 Feb 1;80(2):151-60. [\[Pubmed\]](#)

19. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Jan;23(1):94-105. [\[Pubmed\]](#)
20. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):250-3. [\[Pubmed\]](#)
21. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010 May;16(5):581-7. [\[Pubmed\]](#)
22. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Gyllenstein H, Manouchehrinia A, Glaser A, Olsson T, et al. Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. *Mult Scler*. 2019 Jan;25(1):104-12. [\[Pubmed\]](#)
23. Lavorgna L, Brigo F, Moccia M, Leocani L, Lanzillo R, Clerico M, et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1657-64. [\[Pubmed\]](#)
24. Lavelle G, Norris M, Flemming J, Harper J, Bradley J, Johnston H, et al. Validity and Acceptability of Wearable Devices for Monitoring Step-Count and Activity Minutes Among People With Multiple Sclerosis. *Front Rehabil Sci*. 2022 Jan 11;2:737384. [\[Pubmed\]](#)
25. Van 't Hullenaar CAA, Coerver E, Kalkers NF, van Kempen Z, Koch M, Uitdehaag BMJ, et al. The use of multi-domain patient reported outcome measures for detecting clinical disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103165. [\[Pubmed\]](#)
26. Golan D, Sagiv S, Glass-Marmor L, Miller A. Mobile-phone-based e-diary derived patient reported outcomes: Association with clinical disease activity, psychological status and quality of life of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2021 May 5;16(5):e0250647. [\[Pubmed\]](#)