
Treball Fi de Grau

La vitamina D com a predictor de l'evolució de la síndrome clínica aïllada en pacients amb absència de bandes oligoclonals

Mireia Angerri Nadal



Aquest TFG està subject a la licència [Reconeixement-
NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-
ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Este TFG está sujeto a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0
Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

This TFG is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC
BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



TREBALL FI DE GRAU

La vitamina D com a predictor de l'evolució de la síndrome clínica aïllada en pacients amb absència de bandes oligoclonals

Grau en Medicina

Autor: Mireia Angerri i Nadal

Data de presentació: 26/04/2020

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

ÍNDEX

ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓ	6
1.1. Objectius i hipòtesis	10
2. METODOLOGIA	11
2.1. Disseny de l'estudi	11
2.2. Participants de l'estudi	11
2.3. Variables de l'estudi	13
2.4. Mètode de recollida de dades	14
2.5. Mostra	15
2.6. Pla d'anàlisi	16
3. DISCUSSIÓ	17
3.1. Aspectes ètics	17
3.2. Limitacions de l'estudi	19
3.3. Resultats esperats de l'estudi.....	19
4. BIBLIOGRAFIA	21
5. ANNEXOS.....	23
5.1. Annex 1. Full d'informació al pacient	23
5.2. Annex 2. Full de consentiment del pacient	25
5.3. Annex 3. Cronogrames	26
<i>Cronograma de l'estudi</i>	26
<i>Exemple de cronograma d'execució</i>	26
5.4. Annex 4. Fitxes bibliogràfiques.....	27

ABSTRACT

La vitamina D com a predictor de l'evolució de la síndrome clínica aïllada en pacients amb absència de bandes oligoclonals

Introducció: La síndrome clínica aïllada (CIS) és com s'anomena el primer brot de desmielinització del sistema nerviós central aïllat en el temps, i majoritàriament també en espai. El 80% d'aquests pacients acabaran sent diagnosticats d'esclerosi múltiple (EM), però es desconeix en quin moment i quins pacients patiran un segon brot. Recentment s'ha introduït la presència de bandes oligoclonals (OCB) com a criteri diagnòstic d'EM en els pacients que presenten únicament disseminació en espai, però els pacients amb absència d'OCB han d'esperar a patir un segon brot per a ser diagnosticats i poder iniciar un tractament. És per això que es planteja realitzar un estudi amb l'objectiu d'avaluar si la vitamina D permet predir el pas de CIS a EM clínicament definitiva (EMCD) en els pacients amb CIS i absència d'OCB al líquid cefaloraquídi, ja que s'ha vist que aquestes dues variables podrien estar relacionades.

Metodologia: Es proposa realitzar un estudi prospectiu predictiu en el que hi participaran 2376 pacients diagnosticats de CIS i amb absència d'OCB de 8 hospitals de diversos països europeus. Es durà a terme un seguiment de fins a 6 anys dels nivells de vitamina D i de l'evolució de la malaltia, recollint les dades mitjançant una base de dades informàtica. A partir d'aquestes es realitzarà un anàlisi de supervivència per a variables temps-depenent.

Resultats previstos: Es preveu que els pacients amb nivells més baixos de vitamina D tinguin un risc més elevat de desenvolupar l'EMCD que els pacients amb nivells recomanats de vitamina D.

Paraules clau: Neurologia, esclerosi múltiple, base de dades, estudi predictiu, estudi internacional.

La vitamina D como predictor de la evolución del síndrome clínicamente aislado en pacientes con ausencia de bandas oligoclonales.

Introducción: El síndrome clínicamente aislado (CIS) es como se denomina el primer brote de desmielinización del sistema nervioso central aislado en el tiempo, y mayoritariamente también en espacio. El 80% de estos pacientes serán diagnosticados de esclerosis múltiple (EM), pero se desconoce en qué momento y qué pacientes sufrirán un segundo brote. Recientemente se ha introducido la presencia de bandas oligoclonales (OCB) como criterio diagnóstico de EM en los pacientes que presentan únicamente diseminación en espacio, pero los pacientes con ausencia de OCB deben esperar a sufrir un segundo brote para ser diagnosticados y poder iniciar un tratamiento. Es por esto que se plantea realizar un estudio con el objetivo de evaluar si la vitamina D permite predecir el paso de CIS a EM clínicamente definitiva (EMCD) en los pacientes con CIS y ausencia de OCB en el líquido cefalorraquídeo, ya que se ha visto que estas variables podrían estar relacionadas.

Metodología: Se propone realizar un estudio prospectivo predictivo en el que participaran 2376 pacientes diagnosticados de CIS y con ausencia de OCB de 8 hospitales distintos de varios países europeos. Se llevará a cabo un seguimiento de hasta 6 años de los niveles de vitamina D y de la evolución de la enfermedad, recogiendo los datos mediante una base de datos informática. A partir de estos se realizará un análisis de supervivencia para variables tiempo-dependiente.

Resultados esperados: Se prevé que los pacientes con niveles más bajos de vitamina D tengan un riesgo más elevado de desarrollar una EMCD que los pacientes con niveles recomendados de vitamina D.

Palabras clave: Neurología, esclerosis múltiple, base de datos, estudio predictivo, estudio internacional.

Vitamin D as a predictor of clinically isolated syndrome's evolution in patients with absence of oligoclonal bands.

Introduction: The first episode of central nervous system demyelination isolated in time and space is known as clinically isolated syndrome (CIS). 80% of the patients that suffer from CIS will eventually be diagnosed with multiple sclerosis (MS). However, it is yet to be known when and what patients will suffer a second episode. The presence of oligoclonal bands (OCB) has recently been introduced as diagnostic criteria for MS in patients that only show space dissemination. As for patients with absence of OCB, a second episode has to take place in order to be able to diagnose EM, and consequently start with the treatment. Due to the aforementioned, we suggest performing a study which aim is to evaluate whether vitamin D allows predicting the transition from CIS to clinically definite MS (CDMS) in patients with CIS and absence of OCB in the cerebrospinal fluid, as these two variables seem to be related.

Methods: To carry out this study, a prospective predictive study is suggested. 2376 patients from 8 different hospitals in several European countries with CIS diagnosis and absence of OCB will take part in it. A follow-up of up to 6 years will be carried out; vitamin D levels and the disease's evolution will be evaluated. The data will be collected through a computer database, and further on, a survival analysis for time-dependent variables will take place.

Expected Results: Patients with lower vitamin D levels are expected to be at higher risk of developing a CDMS than patients with recommended levels of vitamin D.

Key words: Neurology, multiple sclerosis, data base, predictive study, international study.

1. INTRODUCCIÓ

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia autoimmunitària que cursa amb lesions desmielinitzants i inflamatòries del sistema nerviós central (SNC). Es tracta de la primera causa no-traumàtica de malaltia incapacitant en adults joves. La causa és desconeguda, però sembla que la malaltia es desenvolupa en pacients susceptibles genèticament al ser exposats a determinats factors ambientals (1).

A l'Europa mediterrània s'estima que hi ha al voltant de 50 casos per 100.000 habitants, i concretament a Espanya l'EM té una prevalença de 5-23 casos per 100.000 habitants. La incidència a Espanya es calcula que és de 4,2 casos anuals per 100.000 habitants (2). La prevalença global de la malaltia actualment es troba en augment, així com la seva incidència, que està augmentant tant en països desenvolupats com aquells en vies de desenvolupament (1).

Per poder diagnosticar l'EM cal demostrar la disseminació en el temps i l'espai de les lesions, ja sigui de manera clínica o per ressonància magnètica (RM). La presentació clínica més habitual és en forma de brots limitats en el temps però recurrents de neuritis òptica, de síndromes de tronc encefàlic o de medul·la espinal. Les lesions en la RM característiques d'EM són aquelles que es troben en les àrees preentriculars, corticals o juxtacorticals, regions infratentorials i en la medul·la espinal (1).

El 85% dels pacients debuten amb forma d'un episodi aïllat en el temps (monofàsic) i moltes vegades també aïllat en espai (monofocal), pel que no es poden diagnosticar com a EM i reben el diagnòstic de síndrome clínicament aïllada. Les sigles CIS venen de l'anglès "*Clinically Isolated Syndrome*", i és com es defineix el primer episodi de signes i símptomes suggestius d'una malaltia inflamatòria i desmielinitzant del SNC. Per tal de poder afirmar que ens trobem davant d'una CIS cal haver descartat la presència de febre, infecció i encefalopatia. Sol resoldre's de manera espontània en un període de 2-3 setmanes sense la necessitat de cap tractament (3,4).

Una part dels pacients que pateixen una CIS no patiran un segon episodi, i mantindran el diagnòstic de CIS amb el pas dels anys. Però s'estima que un 60-70% d'aquests pacients patirà un segon brot clínicament suggestiu de desmielinització en els següents 20 anys, i seran diagnosticats d'EM clínicament definitiva (EMCD) (4,5).

Es desconeix el mecanisme pel qual només uns pacients desenvolupen la malaltia, però s'han realitzat múltiples estudis per conèixer els factors que augmenten el risc de desenvolupar EM a partir d'un CIS.

Diversos estudis demostren que viure en un país d'elevada latitud, nivells baixos de vitamina D i una edat jove a l'inici dels símptomes incrementen el risc de conversió a EM, sense que el sexe sigui un factor determinant. També s'ha vist una important relació amb la presència del complex d'histocompatibilitat HLA-DRB1*1501. Altres factors que sembla que podrien augmentar el risc són l'antecedent d'una infecció pel virus Epstein-Barr o pel citomegalovirus i el tabac, tot i que aquests no han demostrat una associació estadísticament significativa en els diferents estudis (3,4,5,6).

El factor de risc més important és la presència de lesions a la ressonància magnètica (RM) en el moment del diagnòstic del CIS (4,5). Un 50-70% dels pacients amb CIS tenen múltiples lesions asimptomàtiques a la substància blanca cerebral compatibles amb lesions desmielinitzants (3). Un estudi longitudinal va observar que un 82% dels pacients amb CIS i una RM anormal acabaven desenvolupant una EMCD en els següents 20 anys, mentre que només un 21% dels que tenien CIS i una RM normal van acabar patint la malaltia (7). A més, s'ha vist que a major nombre de lesions, major és el risc de patir un segon brot clínic, especialment quan n'hi ha 10 o més (HR 12.7; 95% CI 8.1–19.8) (6).

Un altre factor de risc ben conegut és la presència de bandes oligoclonals (OCB) en el líquid cefaloraquidi (LCR) (4,6). Les OCB són immunoglobulines G (IgG) presents únicament en el LCR i els seus nivells són independents a les IgG del plasma. S'utilitzen per a donar suport al diagnòstic d'EM ja que demostren l'activació de la immunitat humoral compartimentalitzada en el SNC, però no són exclusives d'aquesta malaltia. Les OCB són positives en un 84% dels pacients amb EM i en un 68% dels pacients amb CIS (6,8).

S'ha demostrat que la presència d'OCB és un factor de risc independent per al desenvolupament d'una EMCD (HR = 2.49, 95% CI = 1.91–3.23, $p < 0.001$;) (5). L'estudi combinat de la imatge i el LCR permet detectar a més pacients amb risc de conversió, els pacients que tenen una RM patològica i presència d'OCB tenen més

risc de conversió que aquells que només tenen alterada la RM. Les OCB tenen especial rellevància quan la RM basal no mostra un nombre elevat de lesions (3,9).

Tal és l'evidència que en el 2017 es va decidir canviar els criteris diagnòstics de l'EM per incloure-hi les OCB. Amb els criteris de McDonald 2017 es pot fer el diagnòstic d'EM en aquells pacients amb evidència de disseminació en espai i presència d'OCB, tot i que no es pugui demostrar la disseminació en el temps (10). Aquest canvi suposa una major sensibilitat per a diagnosticar pacients amb CIS que patiran un segon brot respecte els criteris de McDonald 2010 (68% vs 36%), però es perd especificitat (61% vs 85%). Això comporta que pacients amb OCB puguin rebre un tractament específic de manera més precoç, retardant l'aparició d'un segon brot (11).

Per altra banda, els pacients amb absència d'OCB han d'esperar a complir criteris de disseminació en el temps i en espai per a ser diagnosticats d'EM i poder rebre un tractament que freni l'aparició de nova simptomatologia. Davant d'aquesta situació sorgeix la inquietud de trobar factors que permetin predir la conversió a EMCD en aquests pacients. Un possible factor predictor en aquests pacients podria ser la vitamina D, ja que la evidència sembla indicar aquests dos factors podrien estar relacionats.

La vitamina D es sintetitza a la pell gràcies als efectes dels rajos ultravioletes B (UVB), però aquesta font natural de vitamina D no es distribueix de manera homogènia en el planeta. A mesura que augmenta la latitud (ja sigui cap al nord o sud de l'equador), els rajos UVB disminueixen. El fet que la prevalença de la EM augmenti a mesura que ens allunyem de l'equador, fa pensar que hi ha una relació entre la vitamina D i la malaltia (12,13).

Paral·lelament s'ha observat que la presència d'OCB també es relaciona amb la latitud (8). Un estudi amb una mostra de 4481 pacients, fet a partir d'una base de dades a nivell mundial, va detectar que per cada grau de latitud, la possibilitat d'OCB al LCR augmentava un 5% (14). La causa d'aquesta variació no queda clara, però es podria pensar que hi ha una relació entre la vitamina D i les OCB que no ha estat estudiada fins a dia d'avui.

La latitud no és l'únic factor que relaciona la vitamina D i les OCB. Les OCB són el reflex de l'activació del sistema immunitari del pacient, i s'ha demostrat que la vitamina D, a part de les seves funcions a nivell del metabolisme ossi, també té efectes sobre el sistema immunitari.

En un estudi on es mesuraven els nivells de vitamina D en pacients amb EM recurrent, es va veure que durant els brots, quan apareixien noves lesions inflamatòries amb abundants limfòcits T, els nivells de vitamina eren inferiors que durant el període d'intercrisis. Al estudiar-ho amb diferents models in vitro, es va veure que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibeix la proliferació de la proteïna bàsica mielínica específica dels limfòcits T, i es va concloure que la vitamina D causa un efecte inhibitori de la proliferació dels limfòcits T (15).

També s'ha vist de manera experimental que la vitamina D frena la proliferació dels limfòcits B i, que per tant, es redueix la producció d'IgG, IgA i IgM (16,17). Tot això porta a pensar que pacients amb nivells baixos de vitamina D tenen una major proliferació dels limfòcits T i B, i com a conseqüència, un augment de la producció d'IgG.

Però l'estudi de la vitamina D no només és interessant per la seva relació amb les OCB, sinó també perquè s'ha vist que pot augmentar el risc de desenvolupar l'EM. Estudis realitzats amb pacients amb CIS han vist que en el moment del debut la meitat dels pacients tenien nivells baixos de vitamina D ($< 25 \text{ nmol/L}$), i han confirmat que aquesta hipovitaminosi es relaciona amb un risc més elevat i precoç de conversió a EM (3,4,18,19). Un estudi longitudinal va determinar una diferència estadísticament significativa en el risc de conversió a EM en aquells pacients amb uns valors normals de vitamina D comparats amb pacients amb nivells més baixos (HR = 0.76, 95% CI = 0.62–0.94, $p = 0.010$) (5).

Per a la realització d'aquest estudi es proposa crear una plataforma online que funcioni com una base de dades dinàmica en que hi participin hospitals de diferents països. La realització d'estudis sobre l'EM amb grans bases de dades és cada vegada una pràctica més popular, s'ha vist que són de molta utilitat perquè aporten informació valuosa sobre la història natural de la malaltia i permeten identificar associacions de diferents factors que poden ajudar a preveure el seu curs (20, 21).

Existeix una gran base de dades, la MS Base Registry, on es recullen dades clíniques, terapèutiques i analítiques de gairebé 70.000 pacients amb EM de 35 països del món. La seva finalitat és compartir, seguir i avaluar dades recollides de manera electrònica sobre l'EM (22). Per a aquest estudi no serà possible utilitzar aquesta base de dades ja que no recull els nivells de vitamina D, però la recollida de dades de l'estudi estarà inspirada en aquest model.

En resum, donat que els pacients amb CIS i absència d'OCB en el LCR necessiten complir criteris tant de disseminació de espai com de disseminació en temps per tal de ser diagnosticats d'EM i poder rebre un tractament modificador de malaltia, sorgeix la necessitat de buscar altres paràmetres que permetin predir de manera precoç el desenvolupament d'una EMCD en aquests pacients.

En aquest estudi es proposa estudiar si la vitamina D és òptima per a aquest propòsit, ja que s'ha vist que els seus nivells estan relacionats amb el desenvolupament de l'EMCD en pacients amb CIS i l'evidència mostra una possible relació amb les OCB.

El fet de poder predir en aquests pacients el desenvolupament de la malaltia definitiva a partir d'una prova poc invasiva i poc costosa permetria un tractament més precoç i un millor pronòstic.

1.1. Objectius i hipòtesis

L'objectiu principal de l'estudi és explorar si els nivells de vitamina D permeten predir el desenvolupament d'una EMCD en pacients amb CIS i absència d'OCB en el LCR. L'objectiu secundari consisteix en avaluar si la variació de latitud modifica el risc de desenvolupar una EMCD en funció dels nivells de vitamina D. Per tot això, es proposen les següents hipòtesis:

- Els nivells de vitamina D permeten predir el desenvolupament d'una EMCD en pacients amb CIS i absència d'OCB.
- La variació de la latitud modifica el risc de desenvolupar una EMCD en funció dels nivells de vitamina D.

Per tal de poder aconseguir un grup de participants prou ampli i on quedin representades les diferents latituds, es realitzarà l'estudi amb una base de dades internacional.

2. METODOLOGIA

2.1. Disseny de l'estudi

Es realitzarà un estudi longitudinal prospectiu predictiu amb una durada de 6 anys, ja que en l'estudi multicèntric realitzat per J Kuhle, et al. (5), la mitjana de temps de conversió de CIS a EMCD va ser de 3 anys.

La recollida de dades es durà a terme entre el juny del 2022 i el setembre del 2028, durant aquest temps es reclutarà i seguirà a una cohort, determinant els nivells de vitamina D de manera bianual. Els pacients podran entrar a l'estudi en qualsevol moment dels 6 anys, i seran seguit fins que siguin diagnosticats d'EMCD o fins el setembre del 2028, per tant, el temps de seguiment diferirà entre els participant. Després dels 6 anys, les dades seran analitzades de manera conjunta.

La latitud és un factor que influeix en les variables de l'estudi, és per això que hi participaran un total de 8 hospitals diferents països europeus: 3 espanyols, 2 francesos, 2 alemanys i 1 suec.

2.2. Participants de l'estudi

Els pacients es reclutaran en el servei de neurologia dels diferents hospitals, segons els criteris d'elegibilitat es descriuen a continuació.

Criteris d'inclusió:

- Pacients amb diagnòstic de CIS, havent descartat altres causes de desmielinització del SNC.
- Absència d'OCB en el LCR en el moment del diagnòstic de CIS.
- Edat entre 18 i 65 anys en el moment del primer episodi neurològic que determina el CIS.
- Inici dels símptomes inferior a 1 mes del diagnòstic de CIS.

- Firmar el consentiment informat per a participar a l'estudi.

Criteris d'exclusió:

- Pacients amb deteriorament cognitiu o demència confirmada en el moment del diagnòstic de CIS.
- Pacients amb malalties que alteren el metabolisme de la vitamina D (hipercalcèmia, insuficiència renal, disfunció paratiroidea).
- Pacients que rebien suplementes de vitamina D prèviament al diagnòstic de CIS.

S'exclourà de l'estudi a aquells pacients que en algun moment del seguiment necessitin suplementes de dosis elevades de vitamina D (> 25 µg/dia). Pacients que rebien dosis més baixes de suplementes de vitamina D no seran exclosos.

El fet de rebre tractament pel brot de desmielinització no suposarà un criteri d'exclusió, però es tindrà en compte en l'anàlisi estadístic com a possible variable d'ajust.

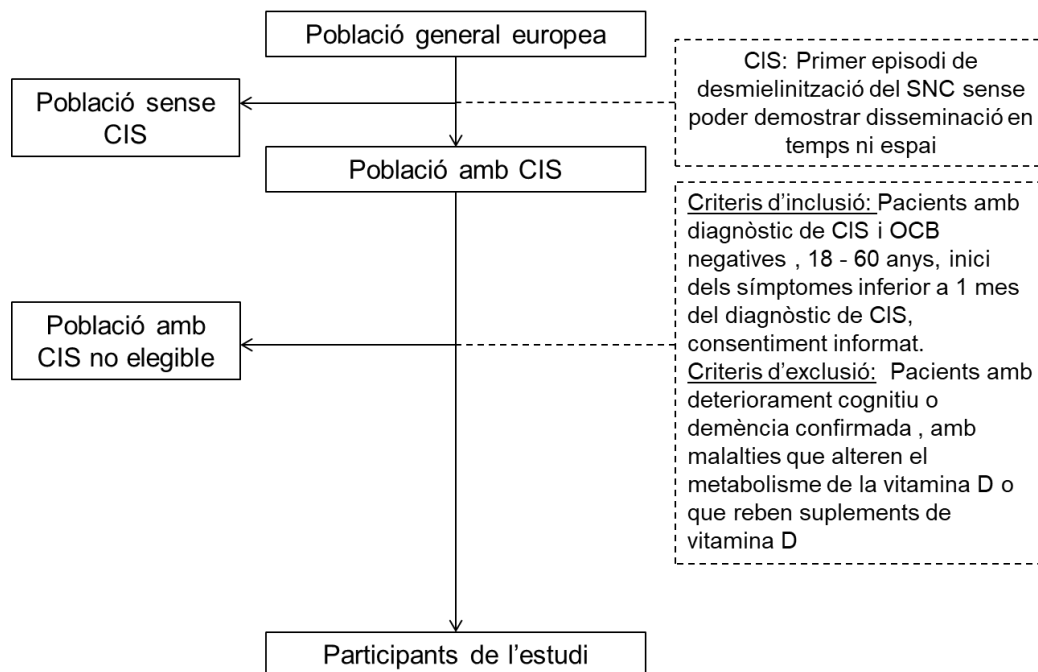


Figura 1. Esquema de la selecció de participants

2.3. Variables de l'estudi

La mesura més utilitzada per a conèixer els nivells de vitamina D és mitjançant la determinació del seu metabòlit 25-hidroxicolecalciferol en una mostra de sang, ja que és més estable que el metabòlit actiu (1,25-dihidroxicolecalciferol). En la recollida de dades el resultat es manejarà com una variable quantitativa, expressant els nivells en ng/ml, però per a l'anàlisi estadístic es convertirà en variable qualitativa segons la següent agrupació:

- Valors elevats: > 60 ng/ml
- Valors recomanables: 30-60 ng/ml
- Valors insuficients: 29-15 ng/ml
- Valors deficients: < 15 ng/ml

L'esdeveniment d'interès de l'estudi és el diagnòstic d'EMCD que s'estableix quan el pacient pateix un segon brot amb evidència clínica que es tracta d'una nova lesió, com a mínim 1 mes després del diagnòstic de CIS i descartant diagnòstics alternatius. Si se sospita que un pacient pateix una EM primària progressiva, per empitjorament progressiu dels símptomes neurològics independentment dels brots, serà exclòs de l'estudi.

En aquest estudi es tindran en compte possibles variables d'ajust com l'hàbit tabàquic, el nombre de lesions a la RM basal i el país de residència. Altres dades que es recolliran són el sexe, l'edat, nivell cognitiu basal mitjançant la Expanded Disability Status Scale (EDSS) i recuperació després del primer episodi neurològic.

El fet de rebre tractament amb fàrmacs modificadors de malaltia abans del diagnòstic d'EMCD s'ha demostrat que retarda l'aparició d'un segon brot, i per tant, podria alterar el resultat de l'estudi. És per això que s'enregistrarà i es tindrà en compte aquesta variable per a l'anàlisi estadístic.

Les variables queden definides a la taula 1.

Variable	Tipus	Categories	Codificació	Etiqueta
Nivells Vitamina D	Catègorica (Variable ordinal)	Deficient Insuficient Recomanable Elevat	0 = Deficient 1 = Insuficient 2 = Recomendable 3 = Elevat	Vit D
EMCD	Catègorica (variable nominal)	Si No	0 = No 1 = Si	EMCD
Lesions a la RM	Quantitativa (variable de raó)	-	Número de lesions	RM
País de residència	Catègorica (variable nominal)	Espanya França Alemanya Suècia Altres	0 = Espanya 1 = França 3 = Alemanya 4 = Suècia 5 = Altres	País
Hàbit tabàquic	Catègorica (variable nominal)	Mai fumador Ex-fumador Fumador actual	0 = Mai fumador 1 = Ex-fumador 2 = Fumador actual	Tabac
Tractament	Catègorica (variable nominal)	Corticoides Fàrmacs modificadors de malaltia Altres	0 = Corticoides 1 = Fàrmacs modificadors de malaltia 2 = Altres	Tractament

Taula 1. Definició de les variables

2.4. Mètode de recollida de dades

A l'entrar a l'estudi es recolliran dades personals, sobre el brot de desmielinització i sobre la seva recuperació. També es sol·licitarà una analítica sanguínia per a avaluar els nivells de vitamina D.

Posteriorment, es farà un seguiment dels pacients de manera presencial a l'hospital cada 6 mesos, on s'avaluarà el nivell cognitiu i la recuperació després del primer episodi. S'estudiarà si s'ha desenvolupat la malaltia indagant sobre la possible aparició de simptomatologia que pugui indicar un nou brot. A més, es repetirà l'analítica per a detectar possibles canvis en els nivells de vitamina D. Durant tot el seguiment s'explicarà i es recordarà als pacients els possibles signes i símptomes que podrien indicar un segon brot i se'ls donarà ordres d'acudir ràpidament a l'hospital si aquests apareixen, per tal de poder descartar altres causes d'alteracions neurològiques i confirmar el diagnòstic d'EMCD.

Les visites de seguiment es faran dues vegades l'any, una en els mesos d'estiu i l'altra en els mesos d'hivern, per tal de poder compensar les variacions que pugui haver en els nivells de vitamina en les diferents estacions de l'any.

Quan els pacients presentin un segon brot de desmielinització es descriuran les seves característiques i les exploracions complementaries empleades per a confirmar el diagnòstic. El seguiment d'aquests pacients finalitzarà després de tornar a determinar els nivells de vitamina D.

També caldrà enregistrar la pèrdua de seguiment dels pacients, així com el motiu de l'abandonament de l'estudi.

La recollida de dades es realitzarà a través d'una plataforma online on hi constaran tots els aspectes que s'han de completar dels pacient en cada visita. La recollida de dades es farà garantint l'anonimat del pacient fent servir dades dissociades i limitant l'accés als investigadors a les dades d'altres centres.

A la taula 2 s'exposa un model de com serà la plataforma online, amb les diferents seccions que indiquen en quin moment s'han de complementar els diferents camps, i amb les opcions o una definició del que s'ha d'especificar.

2.5. Mostra

Una manera aproximada de calcular el nombre de participants caldran per a obtenir una cohort de seguiment representativa, és suposant que es segueixen dues cohorts enlloc d'una. D'aquesta manera, acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta inferior al 0.2, caldran 1188 pacients amb nivells de vitamina D inferiors a 30 ng/ml amb un total de 593 casos de EMCD i 1188 pacients amb nivells de vitamina D iguals o superiors a 30 ng/ml amb un total de 593 casos de EMCD. S'assumeix que la taxa de desenvolupament de la malalta als temps 0, 3 i 6 entre els pacients amb nivells >30 ng/ml serà de 0.99, 0.5 i 0.18, mentre que en els pacients amb nivells baixos de vitamina D serà de 0.99, 0.44 i 0.13 respectivament. S'ha estimat una taxa de pèrdues de seguiment del 20%. Per tant, la cohort estarà formada per un total de 2376 pacients.

Secció	Camp	Definició
Primer registre	Codi pacient	Identificació única i global del pacient
	Gènere	Home / Dona
	Data naixement	Data
	País de residència	Espanya/ França/ Alemanya/ Suècia/ altres.
	Hàbit tabàquic	Mai / Fumador actual / Ex-fumador
	Data diagnòstic CIS	Data
	Signes i símptomes	Sistemes funcionals implicats
	Confirmació diagnòstica	RM, Clínica, Analítica, altres
	Lesions a la RM	Número
	EDSS	0-10
	Vitamina D	ng/ml. Elevat / Recomanable/ Insuficient / Deficient
Seguiment bianual	Data visita	Data
	EDSS	0 – 10
	Vitamina D	ng/ml. Elevat / Recomanable/ Insuficient / Deficient
	Recuperació de l'episodi	Parcial / Completa / Empitjorament progressiu
	Nova clínica neurològica	No / Sí: completar apartat "nou episodi"
Nou episodi	Data del diagnòstic	Data
	Signes i símptomes	Sistemes funcionals implicats
	Confirmació diagnòstica	RM, Clínica, Analítica, altres
	EDSS	0-10
	Vitamina D	ng/ml. Elevat / Recomanable/ Insuficient / Deficient
Tractament	Suplement Vit D	No / dosi ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
	Tractament	Nom del fàrmac
	Data inici	Data
	Data finalització	Data
Pèrdua de seguiment	Data	Data
	Motiu	Especificar motiu

Taula 2. Dades recollides en la plataforma online.

2.6. Pla d'anàlisi

En primer lloc es realitzarà un anàlisi descriptiu de les dades recollides. Les variables qualitatives es descriuran en termes de freqüència absoluta i relativa, i les quantitatives en forma de mitjana, desviació estàndard i interval de confiança. Es descriurà també el temps de seguiment dels pacients, el temps de supervivència i el temps censurat, expressat com a total i dividit en pacients perduts i retirats vius.

Es realitzarà un anàlisi de supervivència que permetrà mesurar el temps transcorregut entre l'inici del seguiment fins al desenvolupament de l'EMCD o la finalització del seguiment per a cada un dels grups de vitamina D. S'utilitzarà aquest tipus d'anàlisi perquè té en consideració la censura de dades, es a dir, té en compte la possibilitat de que l'EMCD no s'hagi desenvolupat per manca de temps o per pèrdua de seguiment. Addicionalment, aquesta tècnica té en compte la no normalitat del temps que transcorre fins que es dona l'EMCD, ja que el temps es una variable que per la seva naturalesa no es distribueix de manera normal.

Es durà a terme un model de regressió de Cox per a variables temps-dependents i es comprovarà la hipòtesi nul·la de que la hazard ratio (HR) dels diferents grups de vitamina D és igual, davant la hipòtesi alternativa de que algun d'ells s'allunya dels altres. Es considerarà estadísticament significatiu si $p < 0,05$.

A continuació, es realitzarà el mateix anàlisi estadístic sense tenir en compte aquells pacients que han rebut tractament amb fàrmacs modificadors de malaltia, ja que podria ser que la variable que modifiqués els resultats.

De manera complementaria, per tal d'estudiar les variacions de la HR en diferents moments del seguiment, aquesta es calcularà transversalment per a cada un dels grups de vitamina D en els mesos de seguiment 0, 12, 18, 36, 42, 66 i 72.

Per a poder controlar la presència de variables d'ajust, es realitzarà a un model de regressió de Cox incloent l'hàbit tabàquic, el nombre de lesions a la RM basal i el país de residència. A partir d'aquest model s'obtindrà la HR en funció de cada una de les covariables. Es prestarà especial atenció a la influència de la latitud.

3. DISCUSSIÓ

3.1. Aspectes ètics

Durant l'estudi es seguiran les pautes ètiques internacionals per a la investigació relacionades amb la salut d'éssers humans, elaborades pel Consell d'Organitzacions Internacionals de les Ciències Mèdiques (CIOMS).

Abans de començar, el protocol de la investigació es presentarà al comitè d'ètica d'investigació clínica de cada hospital per obtenir la seva autorització per a seguir endavant amb l'estudi.

Previ a entrar a l'estudi s'entregarà a tots els participants una fulla d'informació al pacient, on s'explica amb un llenguatge comprensible la finalitat de la investigació, els seus mètodes, els procediments que es duran a terme i una explicació de la diferència entre la investigació i l'atenció mèdica de rutina. En la fulla d'informació s'especificarà que la persona està en llibertat de negar-se a participar i de retirar-se de la investigació en qualsevol moment, sense cap mena de sanció, així com que es prendran les mesures necessàries per a assegurar el respecte a la privacitat dels pacients i de les dades que proporcionin (document adjunt a l'annex 1).

Una vegada els pacients hagin llegit i comprès la fulla d'informació, se'ls entregarà el consentiment informat. Firmant aquest consentiment afirmen han estat informats sobre la finalitat de l'estudi i expressen lliurament la seva conformitat per a participar-hi (document adjunt en l'annex 2).

Per al maneig de les dades recollides durant l'estudi s'aplicarà el Reglament General de Protecció de Dades (RGPD). Es comptarà amb un sistema de governança que permeti sol·licitar l'autorització per l'ús futur de les dades emmagatzemades durant la investigació. Una de les mesures que es prendrà per a assegurar la confidencialitat de la informació consistirà en recollir les dades de cada pacient sota un codi personal. A més, cada investigador tindrà un usuari i contrasenya personal per a entrar a la plataforma online, de manera que només podrà accedir a les dades del seu centre. Només el coordinador de la investigació, amb el seu usuari i contrasenya, podrà accedir a les dades globals de l'estudi.

Les dades enviades entre el navegador i la plataforma estaran xifrades, ja que la web es trobarà sota la connexió segura sobre SSL. El sistema també impedirà que les dades enviades siguin interceptades per tercers.

3.2. Limitacions de l'estudi

En el pas de CIS a EM influeixen tant factors genètics com ambientals, en aquest estudi es tindran en compte diversos factors que influeixen però n'hi ha d'altres que no es podran controlar, com la presència del complex d'histocompatibilitat HLA-DRB1*1501, el que suposa una limitació de l'estudi.

L'estudi no permetrà establir causalitat ja que durant les fases agudes del brot neurològic la disminució dels nivells de vitamina D poden ser el resultat del procés inflamatori concomitant. Una altra limitació del estudi és que els valors establerts de vitamina D no estan ajustats per a la seva variabilitat entre les diferents estacions de l'any ni entre les diferents latituds.

Per altra banda, el segon brot de desmielinització del SNC es pot presentar en una ampla varietat d'expressions clíniques, pot fer-ho de manera evident o de manera més subtil. Durant totes les visites es recordarà als pacients les possibles manifestacions de la malaltia, però podria ser que les expressions més discretes, com una lleugera hipoestesia dels dits per exemple, passés desapercibuda pels pacients i aquests no acudissin a l'hospital, donant una taxa de falsos negatius.

Com a limitació tècnica, s'ha plantejat un càlcul de la mida de la cohort orientatiu, ja que el procediment real comporta un plantejament que excedeix els objectius que d'aquest treball. L'aproximació realitzada s'ha fet amb unes suposicions raonables i que creiem que no es desviarien massa del resultat fet amb un mètode d'estimació per simulació.

3.3. Resultats esperats de l'estudi

Realitzant aquest estudi s'espera trobar una associació entre els nivells de vitamina D i el risc de desenvolupar una EMCD. Es preveu una diferència estadísticament significativa entre el risc que tenen els pacients amb dèficit de vitamina D respecte els que tenen nivells recomanats o elevats, i una diferència significativa però no tant important, en els pacients amb insuficiència de vitamina D. Com a estudi secundari, s'espera que aquesta diferència sigui de major magnitud en aquells països amb una latitud més elevada.

La vitamina D és un paràmetre analític que es pot conèixer a partir d'un simple procediment com és una analítica sanguínia i que la seva determinació és poc costosa, tant econòmicament, com tècnicament. Aquest fet confereix una fortalesa d'aquest estudi, ja que això permetrà dur a terme la determinació de vitamina D en un ampli grup d'hospitals i que siguin una minoria els pacients que tinguin contraindicat el procediment.

La importància d'aquest estudi recau en el fet de per ara no hi ha cap paràmetre que permeti predir el risc de patir un segon brot de malaltia en els pacients amb CIS i absència d'OCB. El fet de que una variable amb les característiques prèviament esmentades permeti predir el desenvolupament de l'EMCD en aquests pacients, podria ser de gran importància per al seu pronòstic ja que es podria iniciar un tractament dirigit de maner més precoç.

Si la hipòtesi principal es confirma, futurs estudis podrien anar encaminats a determinar si el fet d'administrar suplementes de vitamina D per tal d'assolir nivells dins la normalitat permet endarrerir l'aparició del segon brot en pacients amb CIS i OCB negatives.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40.
2. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol*. [Internet] 2019;69(1):32-38.
3. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(2):157–69.
4. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(12):2065–71.
5. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013–24.
6. Tintore 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;138(7):1863–74.
7. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808–17.
8. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: A meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909–14.
9. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70:1079–83.
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
11. Van Der Vurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1392–8.

12. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14(February):35–45.
13. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van Der Mei IAF, Taylor B V. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1193–200.
14. Lechner-Scott J, Spencer B, De Malmarche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Mult Scler J*. 2012;18(7):974–82.
15. Correale J, Ysraelit MC, Gaitn MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(5):1146–60.
16. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):1–25.
17. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984;74(2):657–61.
18. Breuer J, Loser K, Mykicky N, Wiendl H, Schwab N. Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D. *J Neuroimmunol*. 2019;329(May):1–8.
19. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2014;20(2):147–55.
20. Trojano M. Can databasing optimise patient care? *J Neurol Suppl*. 2004;251(5):79–83.
21. Kalincik T, Butzkueven H. The MSBase registry: Informing clinical practice. *Mult Scler J*. 2019;1–7.
22. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 769–774.

5. ANNEXOS

5.1. Annex 1. Full d'informació al pacient

La vitamina D com a predictor de l'evolució de la síndrome clínica aïllada en pacients amb absència de bandes oligoclonals.

Si us plau, llegeixi aquest full informatiu amb atenció:

El Servei de Neurologia està realitzant un estudi en col·laboració amb la Universitat Internacional de Catalunya en el que se li convida a participar. Es tracta d'un estudi en el que hi participen diferents països europeus, l'objectiu del qual és determinar si els nivells de vitamina D prediuen el desenvolupament d'una esclerosi múltiple clínicament definitiva en pacients amb síndrome clínicament aïllada i absència de bandes oligoclonals.

Ens dirigim a vostè per a sol·licitar-li la seva autorització per a participar en aquest estudi, en el qual està previst incloure un total de 2376 pacients que vagin al servei de neurologia pel primer episodi de malaltia desmielinitzant del sistema nerviós central.

Ha de saber que la seva participació és voluntària, per la qual cosa és necessari que abans de la seva inclusió en l'estudi, hagi atorgat per escrit la seva autorització mitjançant la signatura d'un consentiment informat. Podrà retirar-se de l'estudi o revocar el seu consentiment per a la utilització de les seves dades quan ho desitgi, sense haver de donar cap explicació a l'equip d'investigació i sense que això suposi cap alteració en la relació amb el seu metge. A més, l'atenció mèdica que rebí sempre serà la millor per vostè i només estarà determinada per les característiques clíniques de la seva malaltia i el criteri del seu metge, independentment de que la seva decisió sigui la de participar o no.

Si té qualsevol dubte, si us plau, pregunti'ls lliurement.

La seva participació en l'estudi es limitarà a una recollida de dades personals, informació sobre el brot de la malaltia i les seves seqüeles i una analítica sanguínia dues vegades a l'any.

Donat que la realització de l'estudi únicament consisteix en recollir informació sobre dades personals, clíniques i analítiques, no hi ha beneficis específics relacionats amb la seva participació ni tampoc tindrà un risc addicional, ja que el seu tractament i la seva cura no canviarà en cap sentit per motius relacionats amb la seva participació en l'estudi.

Totes les dades que es recullin en l'estudi s'emmagatzemaran a una plataforma online. Aquesta plataforma garanteix que només tindrà accés a les seves dades el seu metge i l'investigador principal a Barcelona. Les seves dades seran utilitzats pels investigadors d'aquest estudi amb la finalitat esmentada anteriorment, i seran tractats amb total reserva.

La seva participació en l'estudi es tractarà amb la mateixa confidencialitat que la seva documentació clínica, i només tindran accés els investigadors i el personal responsable del control de qualitat de les dades i anàlisi de les mateixes.

El tractament de les seves dades personals s'ajustarà al que disposa la Llei Orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de dades personals i garantia dels drets digitals i el Reglament (UE) 2016/679 relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa al tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades. D'acord amb el que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir el dret d'accés, rectificació, supressió, limitació del tractament, portabilitat i oposició al tractament.

També és important que sàpiga que aquest estudi ha estat sotmès al criteri del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del seu hospital i compleix amb tota la legislació vigent.

Si en qualsevol moment té algun dubte i vol contactar amb el metge responsable de l'estudi al centre, Dr. _____, podrà fer-ho al telèfon_____.

Si està d'acord en participar en aquest estudi, si us plau expressi el seu consentiment omplint el document disponible a continuació.

5.2. Annex 2. Full de consentiment del pacient

Títol de l'estudi: **La vitamina D com a predictor de l'evolució de la síndrome clínica aïllada en pacients amb absència de bandes oligoclonals**

Jo,

He llegit el full d'informació al pacient que se m'ha lliurat i

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb el Dr. _____

Entenc que la meua participació és voluntària.

Entenc que puc retirar-me de l'estudi quan vulgui, sense haver de donar explicacions i sense que això repercuteixi en la meua atenció mèdica.

He estat informat sobre el tractament de les meves dades de caràcter personal d'acord amb les disposicions que estableix la Llei Orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de dades personals i garantia dels drets digitals i el Reglament (UE) 2016/679 relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa al tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades.

Dono lliurement la meua conformitat per a participar en l'estudi.

Signatura del participant

Signatura del Investigador Principal

Data

5.3. Annex 3. Cronogrames

Cronograma de l'estudi

		Gen.	Feb.	Mar.	Abr.	Mai.	Jun.	Jul.	Ago.	Set.	Oct.	Nov.	Des.
Reclutament de professionals													
Aprovació pel comitè d'ètica	2022												
Inici reclutament pacients													
Visites de seguiment	2022-28												
Anàlisi i interpretació de resultats	2029												
Difusió de resultats	2030												

Exemple de cronograma d'execució

Mesos de seguiment		(0 = juny 2022, 72 = setembre 2028)												
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Pacient 1		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Pacient 2		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Pacient 3					*	*	*	*	*	*	*			
Pacient 4			*	*	*									
Pacient 5									*	*	*	*	*	*
Pacient 6					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

- Temps de seguiment
- Diagnòstic EMCD
- * Determinació vitamina D

5.4. Annex 4. Fitxes bibliogràfiques

Referència de l'article (format Vancouver)	1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27–40.
Idea general que transmet l'article	Descripció actual de l'esclerosi múltiple, factors de risc, diagnòstic i tractament.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	(clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND (disease-modifying[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Revisió sobre l'esclerosi múltiple. Explica l'etiologia, fisiopatologia, clínica i tractament. Permet fer-se una idea del coneixement actual de la malaltia. També parla dels diferents factors de risc ambientals per al seu desenvolupament.

Referència de l'article (format Vancouver)	2. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. Rev Neurol. 2019;69(1):32-38.
Idea general que transmet l'article	Espanya és una zona de prevalença mitja-alta d'esclerosi múltiple, i que està en augment.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	[epidemiology] AND [multiple esclerosis] AND [spain] AND [incidence] AND [prevalence]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Aquesta revisió aporta dades actuals (2019) sobre la prevalença que té l'esclerosi múltiple en el nostre entorn, tant a nivell europeu com espanyol. A més, informa que la incidència d'esclerosi múltiple a Espanya està augmentat, per tant, el conèixer més sobre aquesta malaltia és cada vegada més important.

Referència de l'article (format Vancouver)	3. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157–69.
Idea general que transmet l'article	Definició de CIS i factors de risc per a desenvolupar una EM.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	(Clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields])) AND definition[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Article que defineix el CIS i fa una revisió dels diferents factors de risc per a desenvolupar una EM (RM, OCB, vitamina D, genètica...) , aportant dades numèriques que permeten saber la importància de cada un d'ells.

Referència de l'article (format Vancouver)	4. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2014;21(12):2065–71.
Idea general que transmet l'article	Revisió del mètode diagnòstic, tractament i pronòstic dels pacients amb esclerosi múltiple i CIS.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	Clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields]) AND relationship[All Fields] AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Revisió sobre el CIS i els seus factors de risc per a desenvolupar una EM. Parla sobre la RM, les OCB, la vitamina D i factors ambientals, establint la importància que té cada un dels factors.

Referència de l'article (format Vancouver)	5. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. Mult Scler. 2015;21(8):1013–24.
Idea general que transmet l'article	Estudi de les diferents variables clíniques i bioquímiques que prediuen la conversió de CIS a EM definitiva
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Cohort
Estratègia de cerca utilitzada	(clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]))

	AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND conversion[All Fields] AND ("longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi multicèntric realitzat amb una població ampla que estableix el risc dels factors ja coneguts per a desenvolupar una EM a partir d'una CIS, aportant dades numèriques i més actuals que les revisions citades prèviament. Permet conèixer aquells factors que comporten un major risc i els que són menys importants.

Referència de l'article (format Vancouver)	6. Tintore 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. <i>Brain</i> . 2015;138(7):1863–74.
Idea general que transmet l'article	Estudi que classifica els factors de risc per a desenvolupar una EM en alt, mig i baix impacte.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Cohort prospectiu
Estratègia de cerca utilitzada	clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND prodrome[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi realitzat amb població espanyola que permet saber quina potència tenen els diferents factors de risc per a EM, establint que la RM és el paràmetre més important, seguit de les OCB.

Referència de l'article (format Vancouver)	7. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. <i>Brain</i> . 2008;131(3):808–17.
Idea general que transmet l'article	Relació entre la RM i el risc de desenvolupar una EM en pacients amb CIS.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Cohort prospectiu
Estratègia de cerca utilitzada	(clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields])) AND ("longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND

	"studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "longitudinal study"[All Fields]) AND (lesion[All Fields] AND volume[All Fields]) AND ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi longitudinal que va seguir a pacients amb CIS durant 20 anys i va demostrar que el fet de tenir una RM basal patològica augmenta significativament el risc de desenvolupar una EM.

Referència de l'article (format Vancouver)	8. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: A meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(8):909–14.
Idea general que transmet l'article	Les bandes oligoclonals ajuden a predir el pas de CIS a EM i es relacionen amb la latitud.
Tipus de documento	Article científic
Tipus d'estudi	Experimental
Disseny de l'estudi	Meta-anàlisi
Estratègia de cerca utilitzada	("cerebrospinal fluid"[Subheading] OR ("cerebrospinal"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "cerebrospinal fluid"[All Fields] OR "cerebrospinal fluid"[MeSH Terms] OR ("cerebrospinal"[All Fields] AND "fluid"[All Fields])) AND ("oligoclonal bands"[MeSH Terms] OR ("oligoclonal"[All Fields] AND "bands"[All Fields]) OR "oligoclonal bands"[All Fields]) AND (clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields]))
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Meta-anàlisi que conclou que un 84% dels pacients amb CIS i OCB positives acabaran desenvolupant una EM clínicament definitiva. A més, suggereix una possible relació entre la presència de OCB i la latitud, que no ha estat estudiada.

Referència de l'article (format Vancouver)	9. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology. 2008;70:1079–83.
Idea general que transmet l'article	La presència de OCB es relaciona amb una RM patològica en els pacients amb CIS

Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Cohort prospectiu
Estratègia de cerca utilitzada	("oligoclonal bands"[MeSH Terms] OR ("oligoclonal"[All Fields] AND "bands"[All Fields]) OR "oligoclonal bands"[All Fields]) AND ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND CIS[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi que mostra una relació entre la presència de OCB i el nombre de lesions a la RM. A més, s'estableix la presència de OCB com a factor de risc independent de la RM per a desenvolupar EM clínicament definitiva.

Referència de l'article (format Vancouver)	10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.
Idea general que transmet l'article	Criteris diagnòstic de l'esclerosi múltiple del 2017
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND (McDonald[All Fields] AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])) AND 2017[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Informa sobre la importància de la presència de les OCB en el LCR, i com s'han inclòs en els criteris diagnòstics a partir de l'evidència que és un factor de risc independent per el desenvolupament d'una EMCD.

Referència de l'article (format Vancouver)	11. Van Der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. JAMA Neurol. 2018;75(11):1392–8.
Idea general que transmet l'article	Avalua la precisió per predir la EMCD en pacients amb CIS amb els nous criteris de McDonald 2017

Tipus de documento	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Cohort prospectiu
Estratègia de cerca utilitzada	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND (McDonald[All Fields] AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])) AND 2017[All Fields] AND Clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Permet conèixer els beneficis del canvi de criteris diagnòstics fet el 2017 per als pacients amb CIS. Aplica els criteris diagnòstics tant del 2010 com del 2017 en pacients amb CIS i avalua de manera prospectiva quins criteris permeten predir millor l'aparició d'un segon brot. Observa una major sensibilitat però menor especificitat.

Referència de l'article (format Vancouver)	12. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis. An update. Mult Scler Relat Disord. 2017;14:35–45.
Idea general que transmet l'article	Nivells baixos de vitamina D es relacionen amb l'evolució de CIS a esclerosi múltiple.
Tipus de documento	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND (clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR 25-OH-D[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Revisió sobre la relació de la vitamina D i la EM, estableix que hi ha una relació i que la incidència de la malaltia augmenta quan les persones emigren a un país amb major latitud, i per tant, menors nivells de vitamina D. També parla de l'efecte de la vitamina D sobre el sistema immunitari, sent la possible causa de la relació amb la malaltia.

Referència de l'article (format Vancouver)	13. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Van Der Mei IAF, Taylor B V. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of
---	---

	multiple sclerosis: An updated meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(11):1193–200.
Idea general que transmet l'article	La hipovitaminosi D podria ser la causa de que la EM sigui més prevalent a països d'elevada latitud.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Experimental
Disseny de l'estudi	Meta-anàlisi
Estratègia de cerca utilitzada	latitude[All Fields] AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Meta-anàlisi actual (2019) que conclou que la causa de la major incidència d'EM en països d'elevada latitud va a favor de que la hipovitaminosi D intervingui en la etiologia de la malaltia, ja que influeix sobre el sistema immunitari.

Referència de l'article (format Vancouver)	14. Lechner-Scott J, Spencer B, De Malmarche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. Mult Scler J. 2012;18(7):974–82.
Idea general que transmet l'article	La presència de bandes oligoclonals en pacients amb EM es relacionen amb la latitud.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Transversal
Estratègia de cerca utilitzada	("cerebrospinal fluid"[Subheading] OR ("cerebrospinal"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "cerebrospinal fluid"[All Fields] OR "cerebrospinal fluid"[MeSH Terms] OR ("cerebrospinal"[All Fields] AND "fluid"[All Fields])) AND ("oligoclonal bands"[MeSH Terms] OR ("oligoclonal"[All Fields] AND "bands"[All Fields]) OR "oligoclonal bands"[All Fields]) AND (clinically[All Fields] AND isolated[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields]))
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Aquest estudi s'ha realitzar a partir de la base de dades MSBase Registry. Observen que la presència de OCB és més prevalent a països amb major latitud i suggereixen que podria estar relacionat amb els nivells de vitamina D, però no s'ha estudiat aquesta relació.

Referència de l'article (format Vancouver)	15. Correale J, Ysraelit MC, Gaitn MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Brain. 2009;132(5):1146–60.
Idea general que transmet l'article	Nivells baixos de vitamina D activen la resposta dels limfòcits T.
Tipus de document	Article científic

Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Transversal
Estratègia de cerca utilitzada	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND (clinically[All Fields] AND isoleted[All Fields] AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR 25-OH-D[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi que confirma que els pacients amb EM tendeixen a tenir nivells més baixos de vitamina D que la resta de la població estudiada. A més, relaciona els nivells baixos de vitamina D amb una activació dels limfòcits T, el que podria explicar la progressió de la malaltia.

Referència de l'article (format Vancouver)	16. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. Int J Mol Sci. 2018;19(9):1–25.
Idea general que transmet l'article	Funcions principals de la vitamina D i les seves aplicacions a la clínica
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("immune system"[MeSH Terms] OR "immune"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "immune system"[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Revisió que conclou que la vitamina D frena la proliferació dels limfòcits B, i que per tant, la hipovitaminosi D pot explicar que hi hagi nivells més elevats de IgG, com ho són les OCB.

Referència de l'article (format Vancouver)	17. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1984;74(2):657–61.
Idea general que transmet l'article	La vitamina D inhibeix la proliferació dels limfòcits.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Experimental
Disseny de l'estudi	Comparatiu <i>in vitro</i>

Estratègia de cerca utilitzada	("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("b-lymphocytes"[MeSH Terms] OR "b-lymphocytes"[All Fields] OR "b cells"[All Fields]) AND ("antibody formation"[MeSH Terms] OR ("antibody"[All Fields] AND "formation"[All Fields]) OR "antibody formation"[All Fields] OR ("immunoglobulin"[All Fields] AND "production"[All Fields]) OR "immunoglobulin production"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Estudi que demostra que la vitamina D té un efecte inhibitori sobre el sistema immunitari, i per tant, redueix la producció de IgG de manera dosi-depenent.

Referència de l'article (format Vancouver)	18. Breuer J, Loser K, Mykicki N, Wiendl H, Schwab N. Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D? J Neuroimmunol. 2019;329:1–8.
Idea general que transmet l'article	La vitamina D es relaciona amb la CIS, el sistema immunitari i la latitud.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	latitude[All Fields] AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Revisió actual (2019) que parla de com la vitamina D es relaciona amb la latitud i s'ha vist que és un factor de risc per a desenvolupar EM clínicament definitiva. També relacionen nivells baixos de vitamina D amb una activació del sistema immunitari, hipotetitzant que aquesta podria ser la causa que aquests pacients tenen un desenvolupament més ràpid de la malaltia.

Referència de l'article (format Vancouver)	19. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2014;20(2):147–55.
Idea general que transmet l'article	La vitamina D augmenta el risc d'EM clínicament definitiva i regula el sistema immunitari
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió

Estratègia de cerca utilitzada	("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND ("natural history"[MeSH Terms] OR ("natural"[All Fields] AND "history"[All Fields]) OR "natural history"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	En aquest revisió s'observa com els pacients amb CIS i nivells baixos de vitamina D tenen més risc de desenvolupar una EM clínicament definitiva. També explica la inhibició del sistema immune per part de la vitamina D, el que podria explicar la seva relació amb el desenvolupament de la malaltia.

Referència de l'article (format Vancouver)	20. Trojano M. Can databasing optimise patient care? J Neurol Suppl. 2004;251(5):79–83.
Idea general que transmet l'article	Les bases de dades multicèntriques i multinacionals aporten informació beneficiosa sobre l'esclerosi múltiple.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Observacional
Disseny de l'estudi	Comparatiu
Estratègia de cerca utilitzada	("big data"[MeSH Terms] OR ("big"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "big data"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	El big data és una eina útil i que aporta informació valuosa sobre la història natural de l'esclerosi múltiple. També és una bona font d'informació per a realitzar estudis observacionals de llarg termini.

Referència de l'article (format Vancouver)	21. Kalincik T, Butzkueven H. The MSBase registry: Informing clinical practice. Mult Scler J. 2019;1–7.
Idea general que transmet l'article	Outcomes obtinguts fins al moment a partir de la MSBase registry.
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	MSbase[All Fields] AND ("registries"[MeSH Terms] OR "registries"[All Fields] OR "registry"[All Fields])
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Aquesta revisió permet conèixer tots els outcomes obtinguts per diferents estudis a partir de la base de dades

	MSBase registry, i per tant, permet fer-se una idea de les variables que es poden utilitzar per a realitzar un estudi.
--	--

Referència de l'article (format Vancouver)	22. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 769–774
Idea general que transmet l'article	Base de dades de pacients amb EM a nivell internacional
Tipus de document	Article científic
Tipus d'estudi	Descriptiu
Disseny de l'estudi	Revisió
Estratègia de cerca utilitzada	MSBase[All Fields] AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND international[All Fields]
Per que és important pel teu estudi (màxim 50 paraules)	Base de dades que permet accedir a dades de gairebé 70.000 pacients amb EM de 35 països diferents de manera gratuïta per a personal sanitari. Els estudis longitudinals prospectius amb grans bases de dades com aquesta permeten una millor comprensió de la malaltia.