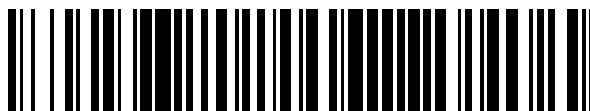


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 467**

51 Int. Cl.:

A61B 8/06 (2006.01)

A61B 5/0285 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2008** **E 08751485 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2254479**

54 Título: **Sistema para diagnosticar esclerosis múltiple**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2014

73 Titular/es:

**LONDON EQUITABLE LIMITED IN ITS CAPACITY
AS TRUSTEE OF THE THINK TANK TRUST
(100.0%)
18c Curzon Street Mayfair
London W1J 7SX, GB**

72 Inventor/es:

ZAMBONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 519 467 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para diagnosticar esclerosis múltiple

5 **Campo de la invención**

Esta descripción se refiere a un sistema para determinar obstrucciones al flujo venoso a un nivel extracraneal.

Esta descripción se elaboró poniendo atención específica a su posible uso en el diagnóstico de esclerosis múltiple.

10

Descripción de la técnica relacionada

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central de origen desconocido, que se considera ampliamente de naturaleza autoinmune.

15

La MS se considera actualmente como una de las enfermedades más incapacitantes con una prevalencia de aproximadamente 5-30/100.000 pacientes en todo el mundo anualmente y una incidencia de aproximadamente 1-3/100.000 pacientes en todo el mundo anualmente en zonas de riesgo medio.

20

La terapia actual para MS incluye el uso de fármacos inmunomoduladores (por ejemplo, interferón beta, acetato de glatiramer), fármacos inmunosupresores (por ejemplo, mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos anti-integrina 4 alfa) y en algunos casos tratamientos sintomáticos solamente.

25

El diagnóstico actual de MS incluye hallazgos clínicos, imágenes de resonancia magnética del cerebro y la médula espinal, exploración de laboratorio para enfermedades autoinmunes sistémicas, y análisis de fluido cefalorraquídeo (véase, por ejemplo, Polman et al. Ann. Neurol. 2005; 58:840-846).

30

Más específicamente, la presente invención se refiere a un sistema para diagnosticar esclerosis múltiple de acuerdo con el preámbulo de la Reivindicación 1, que se conoce, por ejemplo, de ZAMBONI, PAOLO; MENEGATTI, ERICA; BARTOLOMEI, ILARIA; GALEOTTI, ROBERTO; MALAGONI, ANNA M.; TACCONI, GIOVANNA; SALVI, FABRIZIO: "Intracranial Venous Haemodynamics in Multiple Sclerosis" CURRENT NEUROVASCULAR RESEARCH, vol. 4, nº. 4, noviembre de 2007 (2007-11), páginas 252-258, XP002501858.

35

Objetivo y resumen de la invención

Por lo tanto, se siente necesidad de soluciones mejoradas que permitan una detección fiable lo más temprana posible de un desarrollo posible de MS.

40

El objeto de esta descripción es proporcionar dichas soluciones mejoradas.

De acuerdo con la invención, el objeto anterior se consigue gracias al contenido específicamente reclamado en las reivindicaciones, que se entiende que forman una parte integral de esta descripción.

45

Un ejemplo de la invención proporciona un medio eficaz para verificar la presencia e identificar la naturaleza de obstrucción venosa, y para determinar si ésta puede representar una característica distintiva de MS.

50

Un ejemplo de la invención proporciona una descripción de malformaciones congénitas y/o en el desarrollo del tipo esteno-obstrutivo que afecta a las vías principales de drenaje venoso cerebromedular extracraneal y su asociación con esclerosis múltiple definida clínicamente (CDMS).

55

Una realización de la invención es un sistema para diagnosticar esclerosis múltiple basado en la determinación de la velocidad de reflujo, índices aumentados de resistencia en las venas cerebrales para proporcionar datos clínicos útiles para diagnosticar esclerosis múltiple.

Breve descripción de los dibujos

60

La invención se describirá ahora, solamente a modo de ejemplo, con referencia a las figuras adjuntas de dibujo, en las que:

65

- La Figura 1 muestra la detección en modo-B de obstrucción venosa;
- La Figura 2 muestra la velocidad de flujo en las IJV;
- La Figura 3 muestra el CSA y Δ CSA en MS y en controles;
- La Figura 4 muestra la localización de las malformaciones esteno-obstrutivas;
- La Figura 5 muestra la clasificación y distribución de las malformaciones venosas;
- La Figura 6 muestra la venografía selectiva en casos RR y SP;

- La Figura 7 muestra la venografía selectiva en casos PP; y
- La Figura 8 es un diagrama esquemático de bloques de un sistema descrito en este documento;
- La Figura 9 muestra la venografía selectiva y el reflujo a lo largo del sistema ácidos.

5 Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

Desde el momento de su primera descripción (véase, por ejemplo, Charcot, JM. Histology of 'sclerose en plaque' Gazette Hosp (París) 1868; 41: 559-566), se sabe que las placas, que constituyen la lesión fundamental en la esclerosis múltiple, tienen un recorrido venoso a través de su centro. Estas venas están dilatadas y dividen las lesiones MS de forma longitudinal, como se demuestra por estudios de autopsia y venografía de resonancia magnética. El examen histológico de las venas implicadas revela inequívocamente la presencia de signos característicos de drenaje venoso alterado, tal como depósitos perivenosos de hierro y cúmulos de fibrina, particulares de enfermedad venosa crónica (CVD).

La MS y CVD tienen en común muchos otros aspectos que están implicados en procesos inflamatorios y degeneración tisular, tal como expresión de moléculas de adhesión, hiperactivación de metaloproteinasas de matriz (MMP), infiltración de macrófagos y linfocitos T y deposición aumentada de hierro.

La presente descripción implica la investigación de la hemodinámica venosa cerebral. Mediante sonografía dúplex transcraneal codificada por colores (TCCS) - una técnica que demostró que el flujo venoso intracraneal fisiológico es monodireccional, y se caracteriza por una lenta velocidad, y bajo índice de resistencia - los inventores han apreciado (véase, por ejemplo, Zamboni, P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni A.M, Tacconi G, Salvi F. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. Curr Neurovasc Res 2007; 4) que, en las venas cerebrales profundas (DCV) anatómicamente relacionadas con la disposición de las placas, los parámetros hemodinámicos están alterados de forma consistente, con una elevada frecuencia de inversión de la dirección del flujo fisiológico. Además, los inventores también han apreciado que los índices de resistencia estaban drásticamente aumentados con respecto a aquellos de sujetos de control sanos, lo que sugiere una obstrucción al flujo venoso que estaba localizada a un nivel extracraneal.

En líneas generales se sabe que existe una asociación entre malformaciones obstructivas venosas extracraneales y trastornos neurológicos incapacitantes clínicamente indefinidos, o entre malformaciones vasculares diferentes a aquellas descritas en este documento y una enfermedad que imita clínicamente MS.

Sin embargo, aunque la relación entre el sistema venoso y las lesiones MS parece estar demostrada, los inventores han apreciado que hasta la fecha no hay información sobre la hemodinámica venosa intracraneal ni sobre las malformaciones obstructivas venosas extracraneales disponibles en pacientes de MS.

Las imágenes de resonancia magnética (MRI) tienen limitaciones cuando se evalúa la hemodinámica venosa cerebral en relación a los mecanismos fisiológicos que influyen sobre los patrones de flujo local, especialmente durante cambios de postura y activación de la bomba torácica respiratoria.

Por esta razón, los inventores investigaron la hemodinámica venosa intracraneal en MS usando sonografía dúplex transcraneal codificada por colores (TCCS) y eco-Doppler a color extracraneal (ECD). Los inventores por tanto desarrollaron una descripción original de constricciones venosas que afectan a las vías principales de drenaje venoso cerebromedular extracraneal y su asociación con esclerosis múltiple definida clínicamente (CDMS).

A ese respecto, los inventores también apreciaron las asociaciones entre malformaciones obstructivas venosas extracraneales y trastornos neurológicos incapacitantes clínicamente indefinidos, y entre malformaciones vasculares diferentes a aquellas descritas en este documento y una enfermedad que imita clínicamente a MS sin, sin embargo, revelar ninguna asociación con CDMS.

La Figura 8 es un diagrama esquemático de bloques de una realización a modo de ejemplo de un sistema descrito en este documento, es decir, un sistema para determinar al menos un índice fuera de un índice de velocidad de reflujo sanguíneo e índice de resistencia sanguínea aumentado en venas cerebrales en un paciente. Como se detalla a continuación, la presencia de dichos índices puede ser indicativa de sospecha de exposición de un paciente a CDMS (Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida).

Específicamente, el diagrama de la Figura 8 ilustra un aparato de sonografía dúplex transcraneal codificada por colores (TCCS) y aparato de eco-Doppler a color extracraneal (ECD).

Dichos aparatos son bien conocidos en la técnica y se usan actualmente en la práctica clínica. Ejemplos de dichos equipos son, por ejemplo, el aparato TCCS disponible con la marca comercial de MYLAB25 o TECHNOS provisto con sondas de alta resolución de 2,5 MHz y el aparato ECD disponible con la marca registrada de MYLAB25 o TECHNOS provisto con sondas de alta resolución de 7,5-13 MHz de ESAOTE BIOMEDICA (Italia).

Los aparatos de TCCS y ECD en cuestión están conectados a un equipo de procesamiento tal como, por ejemplo, un ordenador personal (PC) para procesar las señales de detección producidas por el aparato de TCCS y ECD que forman una fuente de detección establecida para el sistema de este documento.

5 Específicamente, el aparato de TCCS comprende una primera fuente de detección adaptada para detectar (de un modo conocido per se) un reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales centrales profundas. Así mismo, el aparato de ECD comprende una segunda fuente de detección adaptada para detectar al menos uno de:

- 10 - i) un reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral;
- ii) una estenosis en al menos una de la vena yugular interna;
- iii) una ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral; y
- iv) una diferencia negativa entre el área de sección transversal de al menos una de las venas yugulares internas en postura supina y en postura erguida de dicho paciente.

15 Para este fin, el aparato de ECD puede incluir (de nuevo de un modo conocido per se) módulos ECD1 a ECD4 diferentes.

20 Como función de los datos de detección proporcionados por las fuentes de detección (TCCS, ECD) el módulo de procesamiento del PC está en condiciones por tanto de detectar las condiciones en que la serie de fuentes de detección detectan la subsistencia de al menos dos de las entidades detectadas, concretamente:

- el reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales centrales profundas se detecta por dicha primera fuente de detección (detectada, por ejemplo, por el aparato de TCCS), y
- 25 - el reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral,
- la estenosis en al menos una de la vena yugular interna,
- la ausencia de flujo sanguíneo detectable por doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral, y
- 30 - la diferencia negativa entre el área de sección transversal de al menos una de las venas yugulares internas en postura supina y en postura erguida de dicho paciente (estando las cuatro últimas entidades detectadas, por ejemplo, por el aparato de ECD).

35 Cuando se detecta dicha situación, la unidad de procesamiento (PC) emite - por ejemplo en forma de un mensaje visual en una pantalla asociada S - una señal de aviso correspondiente.

En la realización a modo de ejemplo a la cual se refiere la Figura 8, la configuración de la fuente de detección del sistema por tanto incluye dos fuentes de detección diferentes.

40 La primera fuente de detección está compuesta por el aparato de TCCS, adaptado para detectar la presencia de reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales medias profundas.

La segunda fuente de detección está compuesta por el aparato de ECD, adaptado para detectar (al menos uno de):

- 45 - reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral;
- una estenosis en al menos una de las venas yugulares internas;
- la ausencia de flujo sanguíneo detectable por doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral; y
- una diferencia negativa entre el área de sección transversal.

50 Los especialistas en la técnica apreciarán de otro modo que la ilustrada es solamente una realización a modo de ejemplo del sistema descrito en este documento.

Ejemplos del sistema descrito en este documento pueden incluir recurrir a diferentes fuentes de detección (es decir, diferentes tipos de aparatos que proporcionan la misma información de detección o equivalente), o una partición diferente de las acciones de detección (es decir, el conjunto de fuentes de detección está compuesto por un único sistema de detección integrado). Además, los ejemplos del sistema descrito en este documento pueden proporcionar una provisión fuera de línea de las señales de detección, es decir, la detección de las diversas entidades referidas se realiza por separado y los valores detectados se almacenan en vista de su posterior procesamiento.

60 Las malformaciones identificadas en la presente descripción son responsables de obstrucción de flujo saliente venoso extracraneal crónica (CEVO), que causa alteraciones hemodinámicas severas, como se documenta en la primera parte de esta descripción. La regulación fisiológica del retorno venoso está significativamente alterada por la presencia de estas obstrucciones malformadas, con parámetros que son significativamente diferentes de aquellos de todos los grupos de control (Fig. 2, 3). La CEVO por lo tanto debe considerarse una característica exclusiva de MS.

65

De hecho, los parámetros hemodinámicos de la obstrucción venosa adoptados en el presente estudio, confirmados en todos los casos por flebografía selectiva, no estaban presentes en la primera población de control, coincidente para edad y género con la población de MS (60 controles sanos). Para mayor exactitud, los inventores seleccionaron una segunda población de control que era mayor que la edad promedio de los pacientes europeos con MS, de acuerdo con los censos en recientes estudios epidemiológicos (72 sujetos ancianos sanos). Si la obstrucción estuviera presente en este grupo, los inventores no serían capaces de mantener que tienen un papel en la patogénesis de MS, dado que este grupo de control nunca tuvo ninguna manifestación neurológica, ni otras enfermedades importantes.

Desde este punto de vista, el hecho de no haber encontrado impedimentos al drenaje venoso cerebromedular incluso en la tercera población de control, que estaba representada por otras enfermedades neurológicas variadas (45 pacientes) es de mayor interés. Este hallazgo indicaría que en ninguna otra enfermedad del sistema nervioso puede observarse este drenaje venoso crónicamente obstruido, ni incluso en otras patologías que, como MS, presentan aspectos neurodegenerativos, neuroinmunitarios, y neurovasculares.

Algunas enfermedades humanas presentan malformaciones similares que implican otros segmentos venosos. Por ejemplo, la obstrucción membranosa de la vena cava inferior corriente arriba de la salida de las venas suprahepáticas es morfológicamente similar a la membrana ácidos representada en la figura 6e; en la primera posición determina el aspecto de síndrome de Budd-Chiari. El tabique venoso, observado en el presente estudio en las IJV (Fig. 6d), también se ha descrito en la vena cava inferior y en las venas ilíacas, donde provoca CDV severo en las extremidades inferiores. Por tanto, fuera del sistema nervioso central, está ampliamente aceptado que estas malformaciones venosas causan degeneración celular y esclerosis: en los tejidos drenados por las venas afectadas los inventores encontraron respectivamente cirrosis hepática, y lipodermatoesclerosis con ulceraciones en la pierna, así como deposiciones perivenosas de hierro.

Entre las anomalías identificadas en la presente descripción, ciertamente la persistencia del reflujo en cualquier posición de la cabeza es el criterio más significativamente asociado con MS, con una proporción de probabilidad (OR) de más de 6 (Tabla III). Este reflujo tiene un mecanismo que difiere del causado por incompetencia de la válvula yugular. En el último caso, la insuficiencia valvular ensayada con Valsalva puede relacionarse con un cuadro clínico de amnesia global transitoria. En la presente descripción el reflujo sucedía de forma natural en cualquier posición corporal sin la necesidad de facilitararlo por movimiento forzado. No es la expresión de insuficiencia valvular sino la lesión estenosante lo que no puede cruzarse con mecanismos posturales o respiratorios, que se convierte en un flujo inverso de larga duración (Fig. 1). En otros casos el reflujo es una expresión de la abertura de ciclos colaterales que compensan el flujo reducido del segmento venoso obstruido, en una dirección que es opuesta a la fisiológica.

En la presente descripción se definen lesiones estenosantes como obstrucciones porque los mecanismos impulsores del retorno venoso cerebromedular (es decir, la bomba torácica muscular y variaciones posturales) son funcionalmente incapaces de superar las estenosis. El ejemplo en la Figura 9 es especialmente esclarecedor ya que ilustra que una estenosis no cerrada morfológicamente en el tracto proximal de la vena ácidos en posición supina da lugar a un reflujo que se transmite en dirección descendente hasta el nivel de los plexos lumbares. Para drenarse, esta parte de sangre en contracorriente entra en los plexos intrarraquídeos, que se convierten en un ciclo sustituto. En su lugar, el sistema de la cava aumenta en parte, re-entrando en la vena cava inferior a través de la vena renal.

La presente descripción muestra que dentro del grupo MS existe una correlación entre las topografías de las malformaciones obstructivas y aquellas de las lesiones MS. En las formas recidivante-remitente (RR) y progresiva secundaria (SP), con lesiones que implican principalmente el cerebro y la médula cervical, las obstrucciones venosas se encuentran principalmente en las venas yugulares y en la vena ácidos proximal (Fig. 4a, 6). En la forma PP, con documentación MRI de lesiones toracolumbares, la obstrucción implica las venas que drenan ese territorio particular, tal como las venas ácidos distal, hemiácidos, y lumbar (Fig. 4b, 7). La diferente topografía de las lesiones MS en la forma progresiva primaria (PP) en comparación con los cursos RR y SP, y la correspondencia adicional con la topografía de los segmentos venosos obstruidos, sugiere un papel central del drenaje venoso en la etiopatogénesis compleja de esta enfermedad.

Por ejemplo, la ausencia de drenaje a través de las venas lumbares y/o la ácidos distal descubierto en PPMS causaría un drenaje ascendente a través de las venas intrarraquídeas. Dicha circunstancia se confirma por la tasa más elevada de reflujo intracraneal demostrada en este subgrupo (Tabla III), y podría relacionarse con la distribución preferencial de placas en la médula. En contraste, el drenaje impedido a través de las IJV así como en la ácidos proximal encontrado en los pacientes RR-SP parece estar relacionado con la aparición preferencial y distribución de placas en el cerebro.

La presente descripción también muestra que dentro del grupo MS de pacientes farmacológicamente tratados con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores (particularmente con respecto al grupo RR-SP) las malformaciones obstructivas no están reducidas en comparación con los pacientes no tratados.

Las constricciones venosas, demostradas en pacientes que experimentaron flebografía, son responsables de CEVO, causando alteraciones hemodinámicas severas. Por lo tanto debe considerarse CEVO como una característica exclusiva de MS, y aumenta drásticamente el riesgo de MS en un factor 36 (OR 36, CI 95 % 22-57, p<0,0001).

5 La regulación fisiológica del retorno venoso está significativamente alterada por la presencia de estas obstrucciones malformadas, con parámetros que son significativamente diferentes de aquellos de todos los grupos de control, aumentando cada uno significativamente el riesgo de MS (Tab. III, Fig. 1 y 3).

10 **MÉTODOS**

PRIMERA FASE: EXPLORACIÓN NO INVASIVA

Pacientes y controles

15 Se admitieron 109 pacientes consecutivos afectados por MS clínicamente definida (CDMS), diagnosticados de acuerdo con los criterios recomendados (expuestos en, por ejemplo, Polman, CH; Reingold, SC; Edan, G; Filippi, M; Hartung, H-P. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria" Ann Neurol 2005; 58: 840-846) para primera parte del estudio. Se subdividieron en 69 con curso clínico recidivante-remite (RR), 31 con progresivo secundario (SP), y 9 con progresivo primario (PP), atribuyendo a cada grupo un valor de enfermedad incapacitante expandido relativo (EDDS).

25 Estos pacientes se compararon con un diseño ciego a 177 controles, subdivididos en tres grupos: el primer grupo incluía 60 sujetos sanos coincidentes en edad y género con pacientes de MS (HM-C); el segundo grupo de control incluía 72 sujetos sanos mayores de la edad media de la población europea con MS (HA-C), y el tercer grupo incluía 45 pacientes afectados por otras enfermedades neurológicas (OND) (Tabla I). Los pacientes OND se subdividieron en pacientes afectados por trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica-ALS), otros trastornos neuroinmunitarios (OIND, incluyendo miastenia grave y neuropatía motora multifocal, MMN), y enfermedad cerebro-vascular (apoplejía isquémica, ataque isquémico transitorio-TIA) (Tabla II).

30 **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio aquellos sujetos que tenían, o mostraban el potencial de desarrollar, una patología del sistema nervioso de naturaleza de reflujo venoso y/u obstructiva, incluyendo:

- 35 1. Insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores-CVI
- 2. Historial de trombosis venosa y/o síndrome post-trombótico
- 3. Trombofilia genética
- 4. Angiodisplasias congénitas
- 5. Malformaciones vasculares congénitas
- 40 6. Síndrome de Budd-Chiari
- 7. Enfermedad de Behcet
- 8. Otras vasculitis

45 Los pacientes y los controles experimentaron de forma ciega un estudio no invasivo del retorno venoso cerebromedular.

50 Aplicando los criterios de exclusión indicados anteriormente, 109 pacientes con CDMS entraron en el estudio; se subdividieron en 69 con curso clínico recidivante-remite (RR), 31 con progresivo secundario (SP), y 9 con progresivo primario (PP), atribuyendo a cada grupo un valor de enfermedad incapacitante expandido relativo (EDDS). Los grupos de control incluían 60 pacientes HM-C, 72 pacientes HA-C, y 45 pacientes OND (Tabla I).

Tabla I.

	Todo pacientes MS (n=109)	Grupo HM-C (n=60)	Grupo HA-C (n=72)	Grupo MS-RR (n=69)	Grupo MS-SP (n=31)	Grupo: MS-PP (n=9)
EDAD media (yy) (percentil 25^a-75^a)	40 (34-46)	37 (28-49)	58 (50,5-71,5)	38 (30-43)	44 (40-51)	57 (46-60)
Sexo % M /F	41 % 45/64	46 % 28/32	40 % 29/43	40,5 % 28/41	42 % 13/18	44 % 4/5
EDDS media (percentil 25^a-75^a)	2 (1-4)			1,5 (0,5-1,5)	5,5 (4-7)	5 (3,5-6,5)
DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (yy) media (percentil 25^a-75^a)	6 (2-12)			4 (2-7)	13 (8-19)	9 (4-14,5)

Tabla II.

	Grupo OND (n=45)	Subgrupo Enfermedad Neurodegenerativa (ALS; Parkinson) (n=19)	Subgrupo OIND (Miastenia; MMN) (n=7)	Subgrupo Enfermedad Cerebro-vascular (Apoplejía; TIA) (n=19)
EDAD media (percentil 25^o-75^o)	60 (51-77)	64 (52-76)	50 (45-57)	69 (53-78)
Sexo % M M/F	55,5 % 25/20	47 % 9/10	57 % 4/3	63 % 12/7

Estudio de drenaje venoso cerebromedular

5 Se examinó el retorno venoso cerebromedular, con los operarios ciegos al diagnóstico, con los sujetos posicionados en una cama inclinable combinando la metodología TCCS para estudiar las venas cerebrales profundas (DCV) con la eco-Doppler a color Extracraneal (ECD) para insonar las venas yugulares internas (IJV) y venas vertebrales (VV), ambos previamente descritos. En particular se evaluó el retorno venoso cerebromedular, centrándose en la detección de cinco hallazgos que sugieren la presencia de obstrucción de flujo saliente venoso extracraneal crónico (CEVO). La detección de al menos dos hallazgos se usó para exploración no invasiva de CEVO de alta sospecha. 10 Particularmente se evaluó:

1) Dirección del flujo

15 Cada medición estuvo precedida por una exploración completa en modo-B de alta resolución ECD de los vasos cervicales. Se evaluó la presencia de reflujo en las IJV y VV. De acuerdo con un reciente estudio sobre los valores de tiempo límite de reflujo, se consideró el reflujo un flujo inverso de su dirección fisiológica durante un tiempo de > 0,88 seg. La dirección del flujo se evaluó durante un corto periodo de apnea después de una exhalación normal, como se ha informado previamente, y no en una condición forzada como la maniobra de Valsalva.

20 Además, se evaluó la persistencia eventual del reflujo con la cabeza posicionada a 0°, +15°, +30°, +45°, +90° en las cuatro vías de drenaje venoso extracraneal.

25 Por lo tanto, la investigación TCCS permite detectar, a través de la ventana transtemporal, la presencia de reflujo en al menos una de las venas cerebrales profundas (DCV) incluyendo la vena de Galeno, basal, y cerebral interna, que provocan flujo venoso invitando al sujeto en examen a respirar, como se ha informado previamente.

2) Velocidad del flujo

30 Se midió, al nivel de las IJV-VV, respectivamente, en posición sentada y supina, la velocidad sistólica máxima (PSV) y la velocidad diastólica máxima (PDV), ambas expresadas en cm/seg. La medición se obtuvo de un registro de 5 segundos del análisis de espectro Doppler. La PSV era la velocidad de flujo mayor registrada en sístole, y la PDV la velocidad de flujo mayor registrada en diástole durante 5 segundos de apnea, después de expiración normal.

3) Control postural de la ruta de flujo saliente venoso cerebral

35 El ECD aclaró que fisiológicamente la IJV es la vía de flujo saliente predominante en posición supina, confirmada por un área de sección transversal aumentada (CSA) relacionada con el volumen de sangre aumentado en esa posición; sucede redirección del flujo venoso a las VV en la posición erguida, con reducción conforme del CSA de la IJV. Por consiguiente se midió:

- El área de sección transversal (CSA) de ambas IJV, en postura supina y sentada.
- La diferencia en CSA (delta CSA) obtenida mediante sustracción de la CSA medida en posición supina de la de posición erguida.

45 **Criterios ECD-TCCS para venografía**

50 En la Tabla III se presenta la lista de los cinco criterios evaluados a través del protocolo ECD-TCCS descrito anteriormente, y usado para la detección de alteraciones de flujo venoso cerebromedular significativas y flujo saliente venoso impedido en pacientes y poblaciones de control. El diagnóstico de CEVO altamente sospechoso requirió cumplir al menos dos de los cinco criterios enumerados. La obstrucción altamente sospechosa de las vías de flujo saliente venoso cerebromedular se tomó como un indicativo para continuar el estudio usando venografía selectiva en todos los sujetos identificados.

SEGUNDA FASE: VENOGRAFÍA SELECTIVA**Pacientes y tratamientos**

5 La Tabla IV muestra las características de la población CDMS en estudio. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de género entre los tres subgrupos RR, SP, y PP, mientras que la edad, EDSS, y la duración de la enfermedad fueron, por supuesto, significativamente mayores en ambos cursos progresivos con respecto a RR ($p < 0,05$). Estaba disponible un análisis genético de HLA 2 DR15 en 44/51 pacientes, y CSF en 35/51, lo último principalmente debido a rechazo del paciente. Finalmente, 48/51 pacientes cumplieron los criterios MRI revisados de McDonald, mientras que 3 pacientes, todos pertenecientes al subgrupo RR, no. Sin embargo, satisficieron completamente la presentación clínica o el requisito CSF y MRI adicional. La Tabla V enumera los tratamientos administrados en esta cohorte en los últimos tres años. Debido a la ausencia de evidencias, no se enumeran tratamientos para pacientes PP, y 14/44 pacientes RR/SP rechazaron cualquier terapia farmacológica.

Tabla IV.

	Población de pacientes MS N°=51	MS RR N°=29	MS SP N°=15	MS PP N°=7
EDAD media (percentil 25°-75°)	39 (33-45)	34 (29-39)	44 (41-52)	57 (42-60)
Sexo % M M/F	47 % 24/27	48 % 14/15	47 % 7/8	42 % 3/4
EDSS media (percentil 25°-75°)	2 (1-4,5)	1,5 (0,5-2)	4,5 (3,5-6,5)	5 (3,5-7,5)
DURANCIÓN DE LA ENFERMEDAD (yy) media (percentil 25°-75°)	6 (2-13)	4 (1-7)	13 (5-19)	12 (2-15)
Portadores de Haplotipo HLA2 (DR15) (C) % C/no C	35 % 15/28	42 % 10/14	21 % 3/11	67 % 2/3
Bandas oligoclonales CSF + % +/Tot	91 % 32/35	89 % 16/18	100 % 13/13	75 % 3/4
Cumplimiento con al menos 3 de los 4 criterios MRI revisados de McDonald % +/Tot	96 % 49/51	90 % 26/29	100 % 15/15	100 % 7/7

15

Tabla V.

Fármacos	N° de casos MS
Inmunosupresores (Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Azatioprina)	18
Inmunomoduladores (Interferón Beta, acetato de Glatiramer,)	21
Corticosteroides (Metilprednisolona en elevadas dosis I.V.) N° ciclos en exacerbaciones agudas	88
Rechazo de tratamiento	14
Casos PP (sin tratamiento eficaz disponible)	7

Análisis estadístico

20 Las características clínicas y demográficas se expresan como la media y el percentil 25°-75°. La CSA en postura sentada y supina, delta CSA, PSV, y PDV se expresan como media \pm DT. Las diferencias entre grupos se ensayaron para su significancia con el análisis ANOVA de la varianza, con corrección de Bonferroni cuando p es $< 0,05$.

25 Se usó el ensayo exacto de Fisher bilateral seguido por el intervalo de confianza (CI) al 95 % de proporción de probabilidad para determinar el riesgo asociado de MS en caso de criterios ultrasonográficos positivos para CEVO, comparando el grupo MS completo con un grupo incluyendo todos los controles.

30 La proporción de probabilidad es un parámetro estadístico ampliamente usado para comparar la frecuencia de exposición con factores de riesgo en estudios epidemiológicos. Las proporciones de probabilidad comparan las probabilidades retrospectivas/posteriores de exposición con un factor de riesgo dado en dos grupos de individuos. Las proporciones de probabilidad se interpretan con referencia a un intervalo de confianza (por ejemplo, 95 %). Puede decirse que un factor de riesgo dado es un riesgo significativo a una enfermedad si la proporción de probabilidad es mayor de uno y el límite inferior del intervalo de confianza no llega por debajo de uno.

35 El ensayo exacto de Fisher bilateral también se usó para analizar el diferente patrón de distribución de constricciones venosas extracraneales en los grupos RR/SP y PP, respectivamente, así como para ensayar diferencias en la cantidad de constricciones venosas extracraneales entre pacientes con MS tratados y no tratados con fármacos.

Valores-p hasta 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

5 PRIMERA FASE: EXPLORACIÓN NO INVASIVA

Pacientes y controles

10 Las Tablas I y II muestran las características clínicas y demográficas para el grupo completo de pacientes con MS, y para los subgrupos. Se encontraron diferencias significativas en lo siguiente:

- Edad: SP vs RR, $p < 0,01$. PP vs RR, $p < 0,01$ (ANOVA).
- EDSS: SP vs RR, $p < 0,01$. PP vs RR, $p < 0,01$ (ANOVA).
- Duración de la enfermedad: SP vs RR, $p < 0,01$ (ANOVA).

15

Estudio de drenaje venoso cerebromedular

1) Dirección del flujo

20 La persistencia de reflujo con la cabeza posicionada a 0° , $+15^\circ$, $+30^\circ$, $+45^\circ$, $+90^\circ$ en al menos una IJV y/o segmentos venosos VV no se observó nunca en ningún sujeto entre las tres poblaciones de control. En contraste, los resultados fueron positivos en 77/109 pacientes con MS (70 %), particularmente en aquellos con cursos RR y SP, en 46/69 (66 %) y en 28/31 (90 %), respectivamente. La Tabla III presenta la sensibilidad y especificidad de dicho hallazgo ECCD-TCCS, en la diferenciación de pacientes con MS de los controles.

25

En el curso PP, el reflujo en las DCV se observó de forma más frecuente en comparación con RR-SP, 78 % vs. 41 %, respectivamente, y nunca en controles ($p < 0,0001$).

Tabla III.

CRITERIOS ECD-TCCS	MS-RR MS-SP (N; %)	MS-PP (N;%)	POBLACIONES DE CONTROL (N; %)	Proporción de probabilidad todo MS vs. todo Controles (95 % C.I.)	P
1. Reflujo constantemente presente en una vía de flujo saliente (IJV y/o W) con la cabeza en cualquier posición (0° , $+15^\circ$, $+30^\circ$, $+45^\circ$, $+90^\circ$)	74/100 74 %	2/9 22 %	0/177 0 %	6,4 (4,7-8,7)	< 0,0001
2. Reflujo propagado en dirección ascendente a las DCV	41/100 41 %	7/9 78 %	0/177 0 %	3,9 (3,1-4,8)	< 0,0001
3. Evidencia en modo-B de alta resolución de estenosis de IJV proximal	27/100 27 %	3/9 33 %	0/177 0 %	3,2 (2,7-3,9)	< 0,0001
4. Flujo no detectable por Doppler en las IJV y/o W a pesar de numerosas inspiraciones profundas	35/100 35 %	3/9 33 %	0/177 0 %	3,5 (2,9-4,3)	< 0,0001
5. Δ CSA negativo en la IJV	58/100 58 %	3/9 33 %	21/177 12 %	3,2 (2,4-4,2)	< 0,0001

30

Finalmente, el análisis en modo-B a alta resolución permitió la observación directa, en 30 pacientes con MS, de la presencia de estenosis cerrada en el segmento proximal de una IJV, casi siempre la izquierda (Fig. 1). La Figura 1 muestra la detección de obstrucción venosa en un paciente con MS mediante ECD (acceso transversal) con una sonda de 7,5 MHz; en A) se ha observado el lado cervical derecho, donde se muestran la arteria carótida común (CC) y la vena yugular interna derecha (IJVd). En B) se ha evaluado al mismo paciente con identificación de estenosis de la vena yugular interna izquierda (IJVi) debido a anillo (flechas negras que rodean la estenosis), mientras que la arteria carótida común (CC) izquierda parece normal.

35

2) Velocidad del flujo

40

La Figura 2 presenta las diferencias altamente significativas en los valores de PSV y PDV medidos en las IJV en posición sentado en la población completa con MS y sus subgrupos, en comparación con las tres poblaciones de control. Un hallazgo adicional nunca observado en controles y registrado en el 33 % de los casos de RR-SP, y en el 35 % de los casos PP, respectivamente, fue la ausencia de velocidad de flujo detectable por Doppler en las IJV y/o VV a pesar de numerosas inspiraciones profundas (Tab. III). Sugiere una obstrucción venosa funcional a nivel torácico.

45

Así mismo, también se observaron diferencias significativas incluso con la cabeza a 0º, y al nivel de las VV.

3) Control postural de la vía de flujo saliente venoso cerebral

5 En la Figura 3, fue muy evidente el control postural fisiológico de la vía de flujo saliente venoso cerebral en las IJV en ambas poblaciones de control sanas (HM-C, HA-C). Los valores de CSA en posición sentado son coherentemente inferiores a los evaluados en posición supina, provocando un Δ CSA bastante grande. También se demostró la misma respuesta fisiológica correcta a un cambio en la condición de presión hidrostática en el grupo OND, sin deferencias significativas de la CSA evaluada en los grupos HM-C y HA-C ($p < 0,0001$). En contraste, la Figura 3 muestra una revocación de este mecanismo fisiológico de regulación postural en la población MS completa. La redistribución de la sangre en postura supina, de acuerdo con el principio de vasos comunicantes, parecía estar impedida en pacientes con MS, y la CSA a 0º era significativamente inferior en los pacientes con MS que en los controles sanos, e incluso en los pacientes OND ($p < 0,0001$). Por consiguiente, los niveles de Δ CSA estaban significativamente reducidos en MS en comparación con los tres grupos de control, como se muestra en la Figura 3. Finalmente, Δ CSA fue negativo en el 56 % de los casos con MS frente al 12 % de los tres grupos de control, como se muestra en la Tabla III.

Criterios ECD-TCCS para venografía

20 En la Tabla III se presenta la lista de los hallazgos ECD-TCCS usados para sospechar la presencia de CEVO, y la distribución relativa en los casos RR-SP, casos PP, y en los controles. Cada uno de los cinco hallazgos demostró una especificidad sobresaliente y sensibilidad apreciable en la diferenciación de CDMS de los tres grupos de control (Tab. III). Como se ha indicado anteriormente, el 70 % de CDMS presentaba reflujo en cualquier postura corporal en al menos una de las cuatro vías de flujo saliente cerebral extracraneal frente al 0 % de los grupos de control. Sin embargo, en el 30 % de los casos con MS en que los resultados de examen por ultrasonidos han sido negativos para persistencia de reflujo en las IJV/VV en cualquier posición corporal, al menos dos de los otros criterios eran coherentemente positivos. La población de control nunca dio un resultado positivo para dos criterios resultantes en un 100 % de especificidad de los cinco criterios propuestos (Tab. III). Por tanto, cumpliendo la condición de dos criterios de diagnóstico ECD-TCCS positivos para flujo saliente venoso impedido, el ensayo propuesto fue positivo en el 100 % de la población MS, en oposición al 0 % de todos los controles, ambos investigados de forma ciega. Por consiguiente, también la sensibilidad adoptando el complejo de los cinco criterios se elevó al 100 %.

Como conclusión:

- 35 1º Criterio: Reflujo en las IJV y/o VV con la cabeza en cualquier posición.
La positividad de este criterio aumenta drásticamente el riesgo de MS en más de seis veces (OR 6,4, CI 95 % 4,7-8,7, $p < 0,0001$, ensayo exacto de Fisher).
- 2º Criterio: Reflujo en las DCV
La presencia de este hallazgo aumenta significativamente el riesgo de MS (OR 3,9, CI 95 % 3,1-4,8, $p < 0,0001$, ensayo exacto de Fisher).
- 40 3º Criterio: Evidencia en modo-B de alta resolución de estenosis de IJV proximal
La presencia de estenosis cerrada en el segmento proximal de una IJV aumenta el riesgo de MS (OR 3,2, CI 95 % 2,7-3,9, $p < 0,0001$, ensayo exacto de Fisher).
- 4º Criterio: Flujo no detectable por Doppler en las IJV y/o VV
45 Esto sugiere una obstrucción venosa funcional a nivel torácico y aumenta significativamente el riesgo de MS, como se indica en la Tabla III.
- 5º Criterio: Control postural revertido de la vía de flujo saliente venosa cerebral principal
50 Los niveles de Δ CSA significativamente reducidos en MS en comparación con los tres grupos de control resultan un riesgo significativamente aumentado de MS (Tabla III).

En conjunto, la positividad de dos criterios ECD-TCCS de CEVO sospechoso aumenta drásticamente el riesgo de CDMS (proporción de probabilidad = 77745, intervalo de confianza al 95 %: 1530,1 a 3950364, $p < 0,0001$) debido a su detección exclusiva en el grupo MS.

55 Indicado de otro modo, la realización descrita en este documento proporciona que el módulo de procesamiento del PC asigne valores de factores de riesgo respectivos a cualquiera de los criterios analizados anteriormente, es decir:

- dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales profundas;
- dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral,
- 60 - dicha estenosis en al menos una de las venas yugulares internas,
- dicha ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral, y
- dicha diferencia negativa entre el área de sección transversal

65 detectados por dicho conjunto de fuente de detección ECD, TCCS.

El módulo de procesamiento del PC por tanto está en condiciones de derivar y presentar mediante el uso del facultativo un valor de factor de riesgo acumulativo, que es una función de los valores respectivos de factores de riesgo.

5 Aunque el valor de factor de riesgo acumulativo tenderá a ser mayor si se cumple una mayor cantidad de criterios de riesgo, los valores de los factores de riesgo asignados a cada criterio cumplido también desempeñarán un papel en la definición del factor de riesgo acumulativo de desarrollar MS.

10 La Tabla III anterior por tanto puede ser ejemplo de una realización donde al reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral se le asigna un factor de riesgo respectivo que es (sustancialmente) superior - es decir 6,4 - que cualquier otro factor de riesgo respectivo asignado a los otros criterios (que pueden estar todos en el intervalo de 3,2 a 3,9).

15 SEGUNDA FASE: VENOGRAFÍA SELECTIVA

Pacientes y tratamientos

20 La Tabla IV muestra las características de la población CDMS en estudio, mientras que la Tabla VI muestra los resultados de la exploración no invasiva de esta población (concretamente la cantidad de criterios TCCS-ECD positivos) realizada de acuerdo con la presente invención.

Tabla VI.

	Población de pacientes MS N°=51	MS RR N°=29	MS SP N°=15	MS PP N°=7
Cantidad media de criterios TCCS-ECD positivos (percentil 25°-75°)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (3-3)	2 (2-3)

25 **Venografía selectiva del sistema venoso ácidos y yugular**

30 La flebograpía selectiva confirmó que la detección de al menos 2/5 criterios TCCS-ECD de CEVO sospechoso, nunca medido en las poblaciones de control, siempre estaba relacionada con una esteno-obstrucción severa, generalmente a nivel torácico, de los segmentos venosos cerebromedulares principales. De forma interesante, el patrón de obstrucción venosa estaba localizado de forma significativamente diferente en pacientes RR-SP en comparación con PP, y se dan en la Tabla VII, ($p < 0,0001$, ensayo exacto de Fisher).

Este resultado, en comparación con la exploración ultrasonográfica con venografía invasiva, confirmó el nivel altamente significativo de especificidad del primero también en detección de CEVO (100 %, $p < 0,0001$).

35 **Tabla VII.**

	CEVO múltiple confinada al territorio ácigos	CEVO en ácidos y/o en las IJV	P
GRUPO RR-SP 44 PACIENTES	0	44	$< 0,0001$
GRUPO PP 7 PACIENTES	5	2	$< 0,0001$

Venografía selectiva en casos RR y SP

40 Esta investigación mostró la presencia de obstrucciones en la vena ácidos proximal y/o venas yugulares internas en el 100 % de los casos que tienen cursos clínicos RR y SP (Tabla VII). Raramente (2/51, 4 %) estas obstrucciones sucedían en solamente un segmento IJV; casi siempre, dos o tres de las vías de flujo saliente venoso principales estaban implicadas, comprometiendo de este modo severamente el drenaje venoso cerebromedular y demostrando que es una patología de múltiples niveles (Fig. 4a). La Figura 4 muestra la localización en las venas de flujo saliente cerebromedular de las malformaciones esteno-obstructivas en casos RR-SP (A), y PP (B), respectivamente.

45 Debe enfatizarse que la obstrucción aislada es bastante rara y que el retorno venoso está impedido por la combinación de dos o tres estenosis. Además, la topografía de la obstrucción venosa en los grupos RR-SP (A) es diferente de la del grupo PP (B) (IJV=vena yugular interna, izquierda-i y derecha-d; ÁCl.=vena ácidos; ÁCl. distal=segmento de la vena ácidos por debajo de la salida de la vena hemiacidos; HEMIÁCl-Lumb=vena hemiacidos y plexo lumbar). La cantidad de estenosis de la pared venosa extracraneal no difería significativamente en pacientes tratados con agentes inmunosupresores/inmunomoduladores o en pacientes nunca tratados. En pacientes tratados de la clase RR-SP, los presentes inventores descubrieron hasta 2 lesiones en el 36 % de los casos y > 2 lesiones en el 34 %; en pacientes no tratados, hasta 2 lesiones en el 18 % y > 2 lesiones en el 11 % de los casos ($p=ns$. ensayo exacto de Fisher).

55 Se descubrió asociación entre las IJV y la obstrucción de ácidos proximal en la inmensa mayoría (37/44, 84 %) de los casos (Fig. 4a), y la obstrucción de ácidos se localizaba principalmente en la unión con la vena cava superior y/o

en su arco (Fig. 6E).

5 En cuanto a la morfología de estas obstrucciones, la venografía selectiva reveló seis malformaciones venosas principales: anillo, agenesia, atresia, septo, membrana, y giro. La Figura 5 muestra la distribución relativa de las malformaciones encontradas en los segmentos venosos extracraneales. El anillo era más probable de encontrar en el sistema yugular, mientras que la obstrucción membranosa parece ser típica de la vena ácigos.

10 El panel en la Figura 6 proporciona los detalles morfológicos relativos en los seis patrones de malformación, donde en A) se muestra el anillo (flecha) al nivel de la vena yugular interna izquierda (IJVi) localizado inmediatamente por debajo de la válvula competente (VV) en la salida con el tronco braquiocefálico (BCT). En B) se muestra el anillo (flecha) al nivel de la vena yugular interna derecha (IJVd) y C) la combinación de atresia de IJVi (flecha A) y anillo (flecha), compensado por dos ciclos colaterales distintos (CC). Desafortunadamente, el CC proximal vuelve a entrar a nivel del anillo proximal, reduciendo de este modo su contribución al flujo saliente. En la Figura 6 D) se muestra el septo (flecha S) a nivel de la IJVd, por encima del tronco anónimo (AnT), E) obstrucción membranosa (flecha M) de la salida de la vena ácigos (ÁCI.) en la vena cava superior (SCV), y F) Agenesia (Ag) del segmento distal de la IJV derecha, visible inmediatamente por encima de la punta del catéter. El flujo de alimentación a través de las venas condilares alimenta a los ciclos colaterales, CC1 y CC2, a su vez drenados respectivamente en la vena yugular externa (EJV), y en las venas tiroideas (TyV).

20 **Venografía selectiva en casos PP**

25 También los 7 casos PP con lesiones evidentes por MRI, la mayoría a nivel de la medula espinal, experimentaron venografía. Estos pacientes presentaron, como características distintiva, una topografía particular de las lesiones venosas estenosadas que implicaban invariablemente la vena ácigos, con una asociación reducida con las IJV en comparación con los casos RR y SP (Tabla 7) (Fig. 4b). En los casos PP se identificó una asociación adicional de estenosis de ácigos proximales con obstrucciones venosas más distales, principalmente a nivel de la vena ácigos distal, la vena hemiacigos, y a menudo atresia/agenesia de las venas lumbares, no presentes en los sujetos RR y SP (Fig. 4b, 5 y 7). Esta condición compromete el drenaje de la medula espinal a nivel torácico lumbar, lo que sugiere una relación estricta entre la localización de las obstrucciones venosas y la documentación clínica y por MRI del sitio de las lesiones MS.

35 En la Figura 7 se muestran lesiones venosas mediante venografía selectiva en casos PP. En A) se representa el giro del ÁCI. proximal (flecha girada) con dilatación venosa evidente por debajo, que implica también la vena hemiacigos (Hemiáci). En B) se representa la combinación de atresia (At) y agenesia (Ag) que implican las venas lumbares por debajo del segmento distal de la vena ácigos (Áci. distal) y C) atresia de la vena hemiacigos (At) con vena ácigos normal (ÁCI.) desde la salida con la vena cava superior (SVC) hasta el segmento distal (Áci. distal).

40 Naturalmente, aunque el principio de la invención sigue siendo el mismo, los detalles de construcción y las realizaciones pueden variar ampliamente con respecto a lo que se ha descrito e ilustrado simplemente a modo de ejemplo, sin alejarse del alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para diagnosticar esclerosis múltiple determinando al menos un índice entre un índice de velocidad de reflujo sanguíneo y un índice de resistencia sanguínea aumentado en venas cerebrales en un paciente, incluyendo el sistema un conjunto de fuente de detección (TCCS, ECD) para detectar:

- un reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales profundas, **caracterizado por que** dicho conjunto de fuente de detección está configurado para detectar adicionalmente al menos uno de:

- i) un reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral;
- ii) una estenosis en al menos una de las venas yugulares internas;
- iii) una ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral; y
- iv) una diferencia negativa entre el área de sección transversal de al menos una de las venas yugulares internas en postura supina y en postura erguida de dicho paciente,

en donde el sistema incluye un módulo de procesamiento (PC) conectado de forma funcional a dicho conjunto de fuente de detección (TCCS, ECD) para detectar la condición donde al menos dos de:

- dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales profundas;
 - dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral,
 - dicha estenosis en al menos una de las venas yugulares internas,
 - dicha ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral, y
 - dicha diferencia negativa entre el área de sección transversal
- son detectados por dicho conjunto de fuente de detección, en donde dicho módulo de procesamiento (PC) está configurado para emitir (S) una señal de aviso indicativa de exposición sospechosa del paciente a esclerosis múltiple en caso de que se detecte dicha condición.

2. El sistema de la reivindicación 1, que incluye:

- una primera fuente de detección (TCCS) de dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales profundas,
 - una segunda fuente de detección (ECD) de al menos uno de:
 - i) dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral;
 - ii) dicha estenosis en al menos de las venas yugulares internas;
 - iii) dicha ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral; y
 - iv) dicha diferencia negativa entre el área de sección transversal de al menos una de las venas yugulares internas en postura supina y en postura erguida de dicho paciente, y
- en donde dicho módulo de procesamiento está conectado de forma funcional a dichas primera y segunda fuentes de detección para detectar dicha condición.

3. El sistema de la reivindicación 2, en el que dicha primera fuente de detección incluye el aparato de sonografía dúplex transcraneal codificada por colores (TCCS).

4. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en el que dicha segunda fuente de detección incluye el aparato de eco-Doppler a color extracraneal (ECD).

5. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho módulo de procesamiento (PC) está configurado para asignar valores de factor de riesgo respectivos a cualquiera de:

- dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas cerebrales profundas;
 - dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral,
 - dicha estenosis en al menos una de las venas yugulares internas,
 - dicha ausencia de flujo sanguíneo detectable por Doppler en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral, y
 - dicha diferencia negativa entre el área de sección transversal
- detectados por dicho conjunto de fuente de detección, y para derivar un valor de factor de riesgo acumulativo como función de dichos valores de factor de riesgo respectivos.

6. El sistema de la reivindicación 5, en el que dicho módulo de procesamiento (PC) está configurado para asignar a dicho reflujo sanguíneo en al menos una de las venas yugular interna y/o vertebral un valor de factor de riesgo respectivo mayor que cualquier otro valor de factor de riesgo respectivo asignado por dicho módulo de procesamiento (PC).

Figura 1



Figura 2

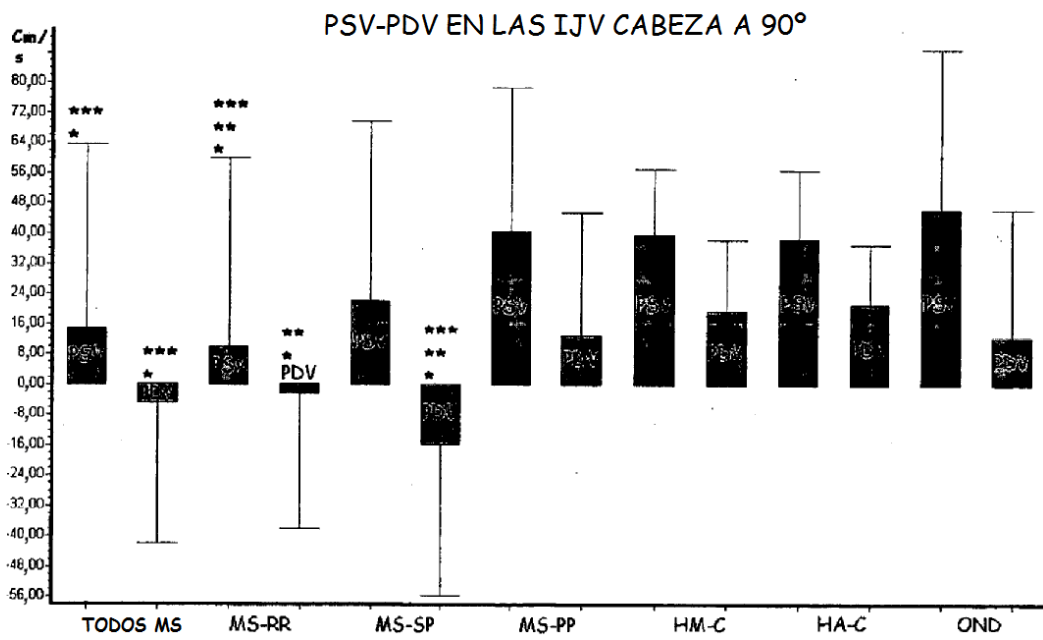


Figura 3

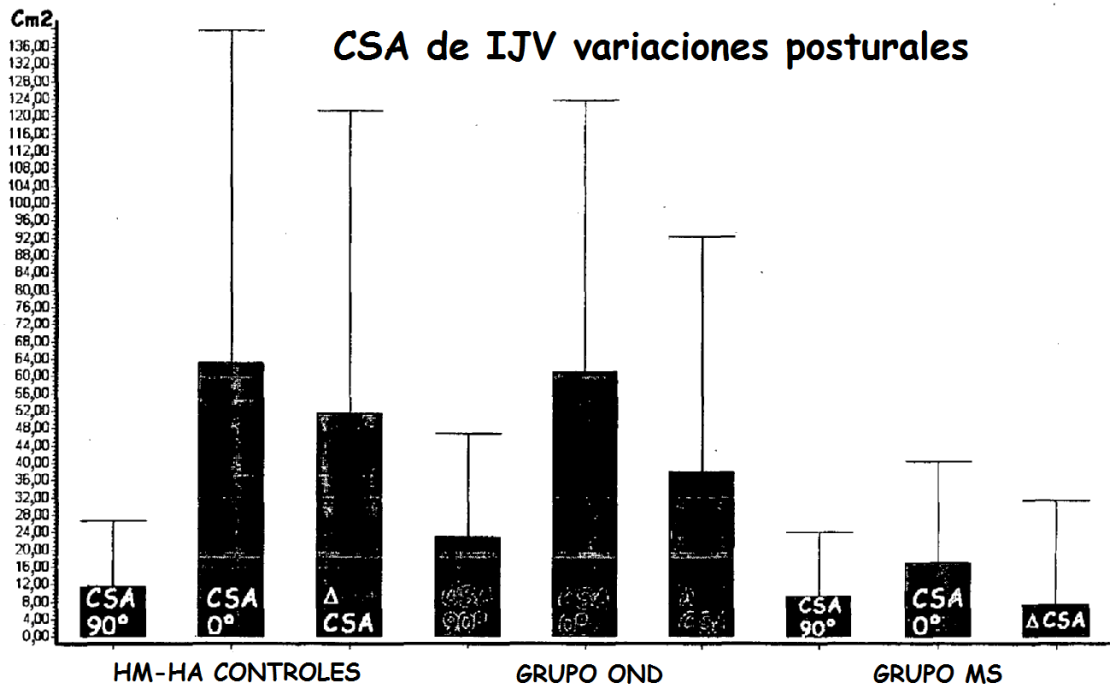
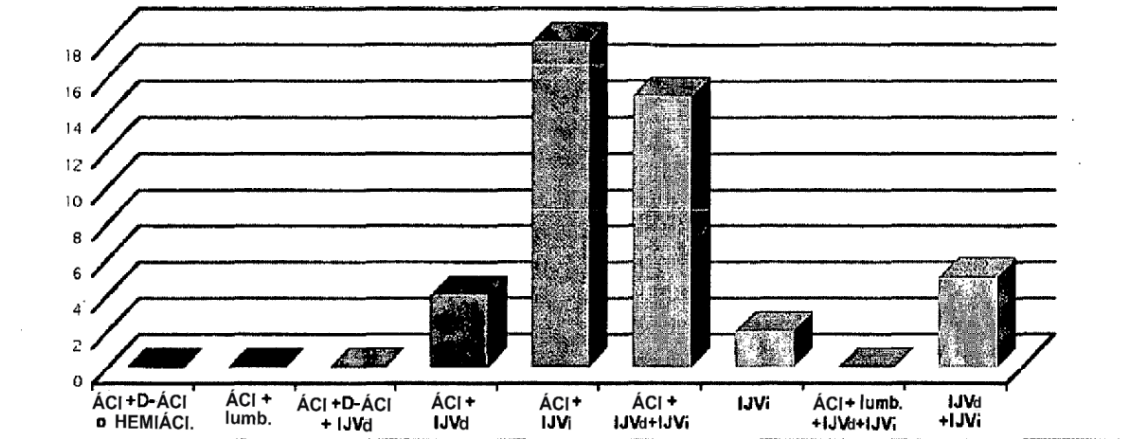


Figura 4

Localización de obstrucción venosa en RR-SP



Localización de obstrucción venosa en PP

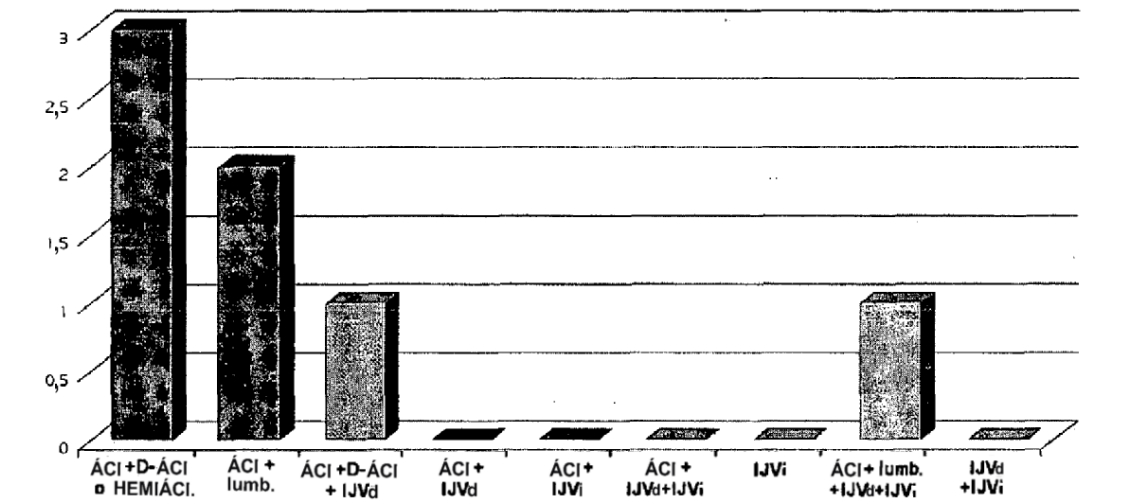


Figura 5

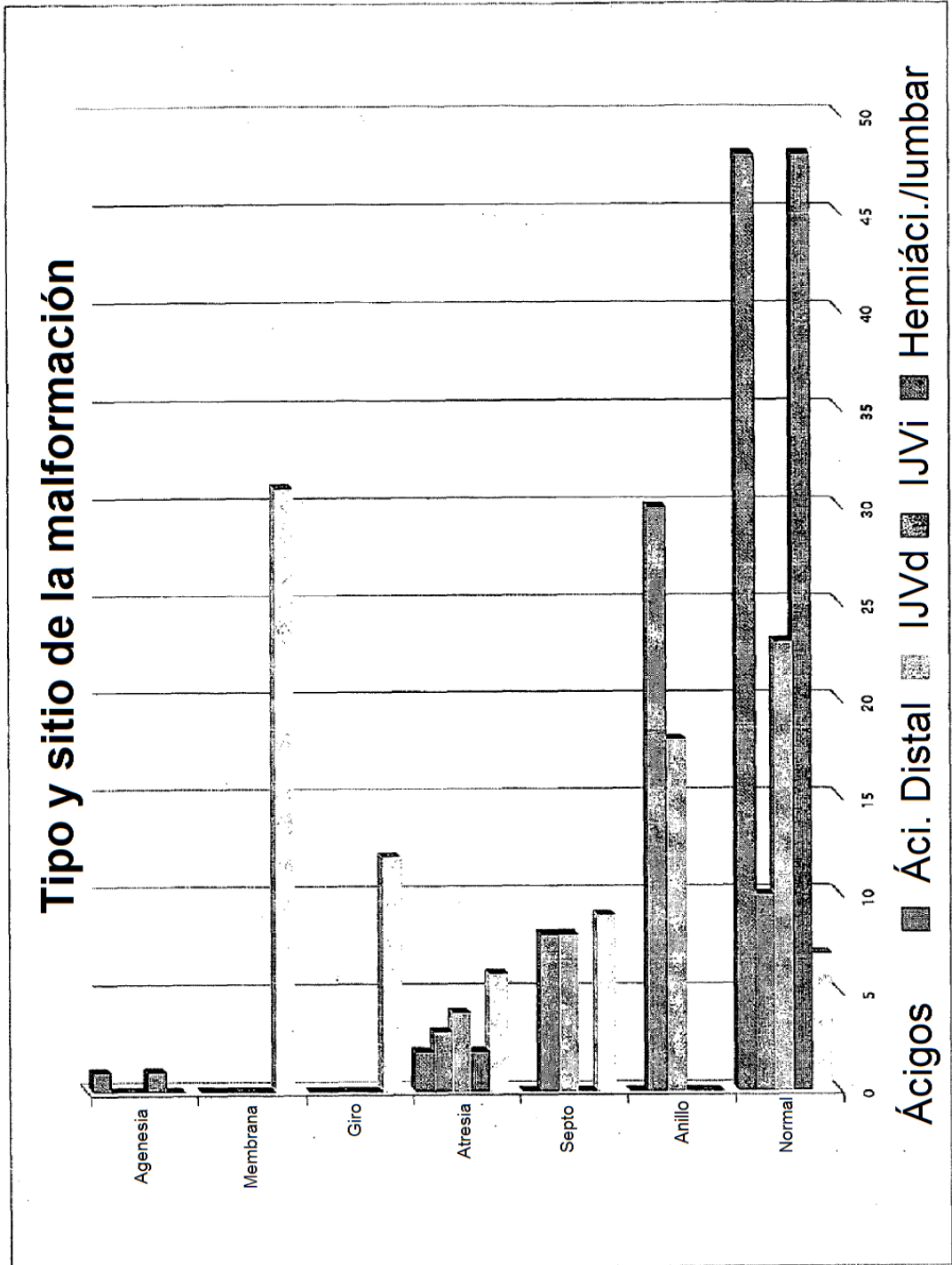


Figura 6



Figura 7

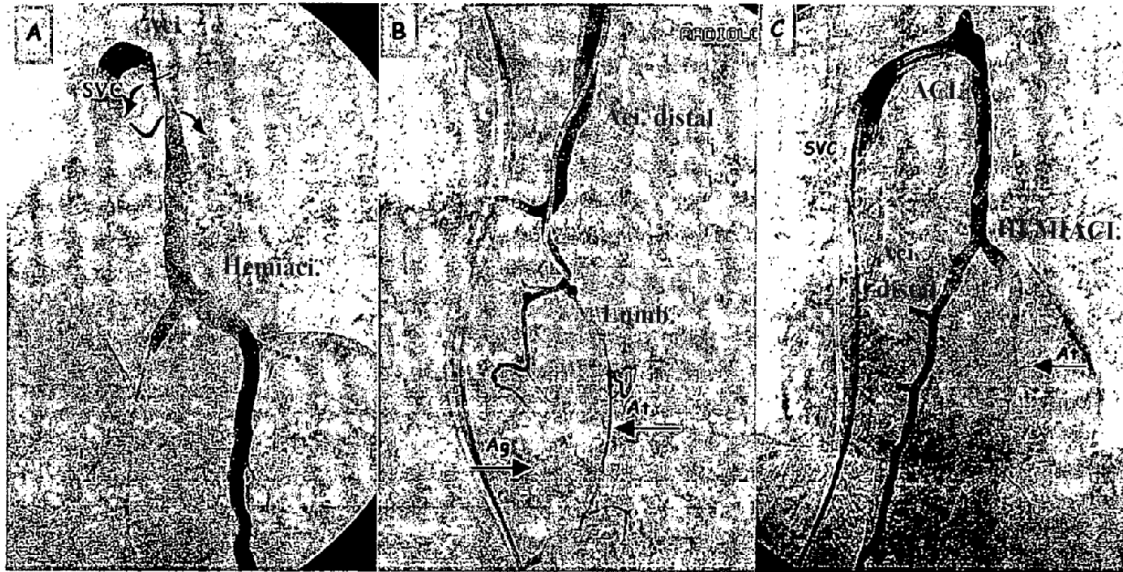


Figura 8

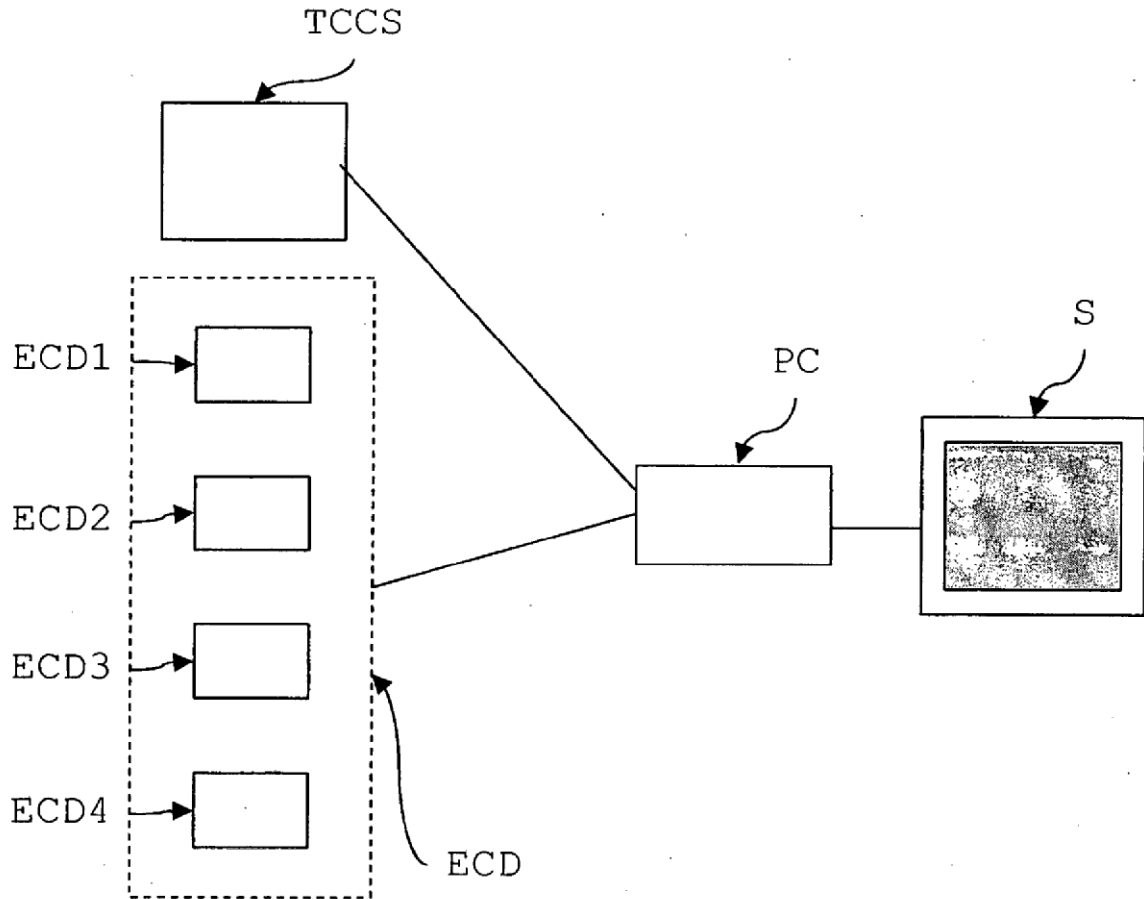


Figura 9

