

¿Procedimientos endovasculares como tratamiento de la esclerosis múltiple? La hipótesis de la insuficiencia venosa crónica cerebro medular

Endovascular procedures as multiple sclerosis treatment? The hypothesis of the chronic cerebrospinal venous insufficiency

Jorge Nogales-Gaete¹

In this “point of view” or special article, it has been reviewed the main bibliographic antecedents related to the entity denominated as chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), which formulation has been stated by Zamboni et col, from the Vascular Diseases Center of the University of Ferrara-Italy, who have assigned it a pathogenic role or of aggravation one in Multiple Sclerosis (MS), what has led them to propose and carry out endovascular balloon angioplasty or venous stent in MS patients as a treatment. The bibliographic review at this stage of the knowledge of CCSVI does not let us to conclude whether this hypothetical entity has any role in the development or aggravation of MS. On the other hand, we agree with most of the clinicians and neuroimaging MS researchers because of the absence of arguments to indicate, support or propose envovascular “therapeutic” procedures for MS. To advance in the knowledge of CCSVI and the eventual relation with MS it is required some multicentric controlled studies carefully led and clinical and methodological rigorous procedures approved by committee of ethic in very well informed patients invited to participate in protocols of formal investigation who should be protected by complementary pertinent insurances and responsibilities connected to the investigation expenses.

Key words: multiple sclerosis, chronic cerebrospinal venous insufficiency, endovascular angioplasty.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (1): 86-93

Recibido: 20/12/2010

Aceptado: 6/03/2011

El autor no tiene conflicto de intereses.

¹ Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Barros Luco.
Centro de Referencia Nacional de Esclerosis Múltiple.
Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina Universidad de Chile.
Presidente del LACTRIMS, Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis.

Introducción

El pasaje de un paradigma a otro no está nunca exento de conflictos, ni de resistencia por quienes detentan la autoridad (o participan) del paradigma vigente. He creído necesario iniciar este artículo con esta reflexión de Thomas Kuhn¹, un historiador y filósofo estadounidense del siglo XX, que resume mi temor de caer en un involuntario sesgo, en el análisis de la hipótesis que comentaremos.

Acometemos este artículo especial, solicitado por el editor de la revista, con la misión de dar una respuesta responsable y fundada a las frecuentes consultas de colegas e inquietudes de pacientes, sobre una eventual nueva entidad denominada “insuficiencia venosa crónica cerebro medular (IVCCM)” (en inglés, Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency-CCVI), cuya formulación ha sido planteada por Zamboni et col, del Centro de Enfermedades Vasculares de la Universidad de Ferrara-Italia, quienes le han adjudicado un rol patogénico o de agravación en la Esclerosis Múltiple (EM), que les ha llevado a proponer y realizar procedimientos de angioplastia mediante balón endovascular o stent venoso en pacientes con EM.

La forma y velocidad de formulación de esta hipótesis, su singular sustento con un mínimo o accidental correlato con el paradigma inmunopatogénico vigente, así como su traducción inmediata en conductas terapéuticas, ofrecidas en algunos casos como tales y no como protocolos de investigación, ha generado numerosas publicaciones con comentarios e investigaciones al respecto, las que sólo en revistas indexadas en Pubmed suman alrededor de un centenar, entre enero 2008 a febrero de 2011.

Para ponderar en rigor el estado del conocimiento en este tema, es necesario primero revisar los trabajos principales de Zamboni y cols²⁻²⁰, junto a los trabajos y opiniones coincidentes²¹⁻²⁵, luego revisar aquellos trabajos de grupos que no han tenido éxito en emular la identificación clínica de esta entidad o no han equiparado los resultados o no comparten la hipótesis²⁶⁻⁴⁰ y por cierto contrastar estos conocimientos con el paradigma que tenemos sobre la EM en general⁴¹.

Como alternativa o complemento, recomiendo la revisión de cuatro declaraciones o reflexiones de expertos, que en ausencia de evidencia, recogen visiones integrales, diversas y complementarias, estas corresponden a: la declaración de Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, puesta en su portal Web³⁴, la segunda al análisis de un grupo de clínicos e imagenólogos norteamericanos y europeos relacionados a la EM liderados por Khan³¹, la tercera es una declaración de la Sociedad de Radiología Intervencionista liderada por Vedantham⁴⁰ y la cuarta una editorial de un grupo de connotados imagenólogos de dilatada trayectoria en EM, encabezados por Filippi²⁹.

En este trabajo usaremos con frecuencia elementos de las cuatro reflexiones mencionadas, las que nos parecen orientadoras, medidas, rigurosas y preocupadas tanto por la metodología y ética de la investigación, por la seguridad de los pacientes, como por los avances en el tratamiento de la EM.

La insuficiencia venosa crónica cerebro medular y la EM

Aun cuando Zamboni y col, han presentado diversas publicaciones conducentes a establecer que la insuficiencia crónica del drenaje venoso del sistema nervioso central (SNC), tendría un rol patogénico o agravante en la EM, dos de ellas han sido las que han marcado, un antes y después, en la definición de esta entidad y propuesta terapéutica.

La primera publicación, define la técnica y método para evaluar las venas intracraneales y los criterios diagnósticos de la IVCCM¹⁴. Las herramientas técnicas empleadas por el equipo de Zamboni fueron: Ecotomografía Doppler Color Transcraneal y Extracraneal. Su estudio inicial consideró 65 pacientes con EM y 235 controles, incluyendo en estos últimos un subgrupo de 60 individuos sanos pareados por edad y género con los con EM y otros tres subgrupos incluyendo 82 individuos sanos no pareados, 45 con otras enfermedades neurológicas diferentes a la EM y 42 sin enfermedades neurológicas, a quienes se les solicitó un estudio venoso por otros motivos. En el grupo

con EM, 35 presentaban la modalidad recurrente-remitente (RR), 20 progresiva secundaria (PS) y 10 primaria progresiva (PP). Los parámetros de anormalidad venosa estudiados fueron cinco: 1) Reflujo en la vena yugular interna y venas vertebrales; 2) Reflujo en las venas cerebrales profundas; 3) Evidencia de estenosis de la vena yugular interna evaluada mediante técnica de alta resolución en modo B; 4) Flujo no detectable mediante Doppler en vena yugular interna y venas vertebrales; 5) Inversión del control del flujo venoso ante cambios posturales¹⁴.

El equipo definió como IVCCM la presencia de al menos dos de los cinco parámetros mencionados, encontrando que esta condición sólo ocurría en los pacientes con diagnóstico de EM, permitiendo identificarlos respecto de los controles, en una situación de ceguera del diagnóstico de EM por parte del ecografista, determinando un 100% de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo. Es decir, todos los pacientes con EM tenían IVCCM, y esta entidad estaba ausente en el 100% de los controles¹⁴. La magnitud de esta correlación, tan ajena a todo lo conocido en cualquier ámbito de la EM, ha generado al menos cautela en la interpretación de los datos, los que por otro lado no han logrado replicarse por otros equipos, ni siquiera por el grupo de la Universidad Buffalo, en una investigación asociada a Zamboni^{3,20,29}.

Los 65 pacientes con EM además fueron sometidos a una cateterización selectiva de la vena yugular interna y el sistema de la álgos, encontrando una estenosis en el 91 y 86% respectivamente. Adicionalmente se observó una correlación entre determinados patrones de la alteración venosa y la modalidad de EM, determinando un patrón asociado al grupo conformado por la forma RR y PS y otro por la PP¹⁴.

En una segunda publicación, se informa de 65 pacientes consecutivos que cumplían criterios de EM e IVCCM y que fueron sometidos a una angioplastia, con un seguimiento de 18 meses¹³. En los resultados neurológicos, se informa sucintamente de un curso clínico favorable especialmente en las formas RR, expresada en una mejoría en el puntaje de la Escala Funcional Compuesta, reducción en la

tasa de brotes de un 50% inicial a un 27% y reducción de un 50 a 12% de nuevas lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM). Los pacientes de las modalidades SP y PP, habrían experimentado una mejoría en sus puntajes en Escala Funcional Compuesta a los 6 meses, pero a los 18 meses regresaron a su condición basal. Como los pacientes sometidos a angioplastia no modificaron su tratamiento inmunomodulador, y no conocemos los tiempos de evolución de la enfermedad de los pacientes, es muy complejo valorar el eventual rol del procedimiento, en los resultados publicados por los autores¹³.

Por otro lado, este trabajo informa de un 47% de re-estenosis a los 18 meses, confirmada mediante venografía, con un pico a los 8-9 meses post cirugía¹³. Los datos presentados de la evolución de la EM, no diferencian el comportamiento en los dos grupos de sistema venoso “re-estenosado” y sistema venoso “normalizado en forma permanente”, lo que complejiza aún más cualquier interpretación de los resultados del procedimiento endovascular y del rol de la IVCCM en la EM, considerando que casi en el 50% de los casos tratados la “normalización” de la insuficiencia vascular fue sólo transitoria.

Aspectos que concitan reserva en el ámbito neurológico

Aparte de las inquietudes ya mencionadas existen algunas otras de recurrente formulación²⁷⁻³¹, que son posibles de agrupar en cuatro categorías generales, que listaremos a continuación:

1. Aspectos relacionados con la técnica de estudio vascular que define la IVCCM

Las principales objeciones planteadas por los expertos en esta área son:

La evaluación del flujo de las venas cerebrales profundas mediante ultrasonido, presenta una gran dificultad técnica, sea por la angulación requerida como por la interferencia del pulso de la arteria comunicante posterior^{31,32,38}.

El flujo venoso no ha sido rutinariamente estudiado mediante ecotomografía Doppler

transcraneal en la población normal, por lo que la estandarización de magnitudes de compromiso es aún compleja³⁸.

Falta una acabada y reproducible presentación y discusión de la técnica de ecotomografía Doppler transcraneal del grupo de Zamboni, así como la confrontación y complemento con otros estándares de evaluación de la circulación intracraneal como la realizada mediante angio-RM^{29,31,32}.

La ausencia de estudios con RM en la evaluación de los vasos intracraneales y las placas, no ha permitido correlacionar las lesiones con la topografía del reflujo venoso²⁹.

2. Aspectos relacionados con la concordancia del paradigma actual de la EM y la IVCCM

Las bien conocidas características de la EM, incluyendo la naturaleza autoinmune aún no encuentran un correlato con la insuficiencia venosa y su potencial rol en la etiología y fisiopatología de esta. La relación de género de la EM y otras enfermedades autoinmunes es otra cosa a evaluar respecto de la insuficiencia venosa²⁹⁻³¹.

Llama la atención la falta de correlación entre lo infrecuente que es la aparición tardía de la EM y lo que debería ocurrir en una condición de insuficiencia crónica, la que debería aumentar con el tiempo de exposición y la edad.

Toda la información sobre la genética, los efectos de las migraciones, el virus Epstein-Barr, tampoco encuentra adecuado correlato en la IVCCM³¹.

3. Aspectos relacionados con el “modelo” de los compromisos venosos del SNC

Algunos investigadores han detectado la existencia de reflujo en la vena yugular interna ante determinadas maniobras en voluntarios sanos en 29 a 38%⁴².

La alteración de flujo secundaria a la oclusión venosa, al menos en las formas agudas y subagudas, se caracterizan por hemorragias, infartos y edema asociado a elevación de la presión intracraneana, condiciones que no se observan en la EM³¹. Por otro lado, entidades que cursan con aumento de la presión venosa como trombosis venosa central,

hipertensión intracraneal idiopática, hipertensión pulmonar, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se han asociado con la ocurrencia de EM. Del mismo modo, cuadros como la amnesia global transitoria donde se ha identificado la ocurrencia de insuficiencia venosa de las yugulares no tienen características clínicas ni radiológicas de EM. Otra situación de discordancia ocurre en la cirugía de diversas neoplasias cervicales donde la resección de las venas yugulares tampoco genera cambios en SNC tipo EM^{28,31}.

Zamboni y cols, también han propuesto, que la insuficiencia crónica en el drenaje venoso de la vena álgos es responsable de las manifestaciones medulares, sea en los episodios de mielitis recurrentes como de mielopatía progresiva. En ambos casos, los estudios histopatológicos de casos con EM muestran desmielinización y pérdida axonal, condiciones que no son esperables en casos de elevación de la presión venosa²⁷. Otro aspecto sin respuesta, es que en la EM en la medida que pasa el tiempo la actividad inflamatoria va declinando, lo que sería menos esperable si esta se debiese a una condición crónica.

Se ha postulado como uno de los mecanismos patogénicos de la IVCCM el aumento en el depósito de hierro^{8,9,11,16,20,23}. Esta condición, que ha sido observada en pacientes con EM, podría a su vez relacionarse con daño de la barrera hematoencefálica y alteración macrofágica, lo que influiría en el mecanismo inflamatorio. Sin embargo, el aumento del depósito de hierro también ocurre como parte del proceso de envejecimiento y es un elemento presente de otras enfermedades neurodegenerativas que no se relacionan con la EM^{29,30}. Por otro lado, estudios indirectos del depósito de hierro en el SNC, basados en la medición de niveles de ferritina, mostraron niveles aumentados sólo en el 10% de las EM RR, 11% de las EM PP, 23% de las EM PS y un 4% de los controles, no mostrado consistencia con el eventual rol patogénico del hierro en la EM³⁷.

Todos estos elementos y muchos otros desafían la teoría de la IVCCM propuesta por Zamboni. Por otro lado, los cambios descritos podrían ser secundarios a otros procesos relacionados a EM.

4. Aspectos relacionados con el nivel requerido de evidencia científica para adoptar intervenciones terapéuticas en paciente con esta enfermedad

La EM es caprichosa en su pronóstico de persona en persona, cambiante en su expresión según el tiempo de enfermedad, con componentes etiopatogénicos genéticos y ambientales, con respuestas terapéuticas de distinto comportamiento en el corto, mediano y largo plazo, con respuesta diferentes para las diversas modalidades de enfermedad RR, PS y PP y con pobres marcadores biológicos de diagnóstico y evolución⁴¹. Esta complejidad a determinado que la historia de búsqueda de tratamientos de la EM incluya muchos más estudios interrumpidos, inconclusos y fallidos que efectivos en EM⁴³⁻⁴⁵. En una patología de estas características, al igual que en otras, es indispensable descansar en información y evidencia científica de la mejor calidad, obtenida de ensayos clínicos randomizados bien diseñados, que permitan obtener información lo más libre de sesgos posible, orientada a desenlaces (outcomes) relevantes para los pacientes cuyos resultados sean reproducibles en una magnitud razonablemente conocida⁴⁶.

Condiciones que eventualmente darían sustento a la hipótesis de la IVCCM

Desde los estudios neuropatológicos más antiguos y de los mediante RM actuales, existe la constatación de la distribución perivenular de las placas, las que además tienen una forma ovoidea orientada según el eje venular⁴¹.

Estudios mediante RM usando perfusión, en pacientes con EM, han demostrado hipoperfusión en las lesiones focales, a nivel de la sustancia blanca aparentemente normal y en la profundidad de la sustancia gris²⁹.

En estudios histopatológicos de casos con EM se han observado algunas anormalidades vasculares consistentes en microtrombosis venosa, hialinización venular y depósito intravascular de fibrina²⁹.

Existen observaciones que muestran que algunas de las alteraciones de la barrera hematoence-

fálica, son precedidas por cambios en la perfusión cerebral²⁹.

Todas estas situaciones han sido consideradas como significativas por Zamboni y cols^{9,17}, y como accidentales por otros^{29,31,40}.

Conclusiones y desafíos

En la medida que los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores disponibles, los que no están exentos de efectos adversos, sean aún insuficientes para evitar el deterioro tanto físico como cognitivo en pacientes que sufren EM, la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es un imperativo ético⁴⁰.

Se requieren estudios multicéntricos cuidadosamente conducidos, clínica y metodológicamente rigurosos, aprobados por comités de ética, en pacientes que sean invitados informadamente a participar en protocolos de investigación formales, que cuenten con las protecciones de seguros complementarios pertinentes y responsabilidades del gasto a costas de los investigadores. En ese marco cada paciente y familia deberá evaluar el riesgo y beneficio asociado, como ocurre actualmente en todos los ensayos clínicos de fármacos en curso^{1,29,30,35,36,40,47}.

En el ámbito de la IVCCM, las investigaciones deberían emplear complementariamente otras herramientas como estudios de perfusión y venografía por RM, evaluar la función venosa en estados tempranos de la EM como en el síndrome clínico aislado y niño con EM^{29-31,40}. En un reciente estudio con 50 pacientes con síndrome clínico aislado y diseminación en el espacio, aun cuando el 52% tenía alguna alteración venosa, sólo el 16% tenía elementos para configurar un IVCCM²⁶.

El potencial o visible desarrollo de discapacidad por la EM, genera una comprensible ansiedad de los pacientes y sus familiares, la que determina una búsqueda permanente de opciones curativas. Sin embargo, en esta etapa del conocimiento de la IVCCM, que no permite concluir si esta hipotética entidad tiene algún rol en el desarrollo o agravación de la EM, no existen argumentos para indicar,

alentar o propiciar procedimientos “terapéuticos” endovasculares para la EM, especialmente si existen reportes de casos aislados de pacientes que sometidos a los procedimientos empleados con la finalidad de solucionar la IVCC han mostrado daños severos e incluso fatales^{1,27,29,30,32,35,36,40,47}.

Finalmente, hacemos explícita nuestra opción de omitir todo comentario sobre otras “propuestas quirúrgicas vasculares periféricas” planteadas en nuestro país, que algunos han intentado justificar con esta hipótesis, pero que no cuentan ni han contado con ningún respaldo a analizar.

Resumen

En este artículo especial de la modalidad “puntos de vista”, se revisan los antecedentes bibliográficos principales relacionados a la entidad denominada “Insuficiencia venosa crónica cerebro medular (IVCCM)” cuya formulación ha sido planteada por Zamboni y col, del Centro de Enfermedades Vasculares de la Universidad de Ferrara-Italia quienes le han adjudicado un rol patogénico o de agravación en la Esclerosis Múltiple (EM), que les ha llevado a proponer y realizar procedimientos de angioplastia mediante balón endovascular o stent venoso en pacientes con EM. La revisión de la bibliografía, en esta etapa del conocimiento de la IVCCM, no permite concluir si esta hipotética entidad tiene algún rol en el desarrollo o agravación de la EM. Por otro lado, concordamos con la mayoría de los clínicos e imagenólogos dedicados al estudio y tratamiento de la EM, en la ausencia de argumentos para indicar, alentar o propiciar procedimientos “terapéuticos” endovasculares para la EM. Para avanzar, en el conocimiento de la IVCCM y de eventual relación con la EM, se requieren estudios multicéntricos cuidadosamente conducidos, clínica y metodológicamente rigurosos, aprobados por comités de ética, en pacientes que sean invitados informadamente a participar en protocolos de investigación formales, que cuenten con las protecciones de seguros complementarios pertinentes y responsabilidades del gasto a costas de los investigadores.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, insuficiencia venosa crónica cerebro medular, angioplastia endovascular.

Referencias

1. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. Madrid: Ediciones Fondo de Cultura Económica España S.A.; 1975.
2. Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salviato E, Alcantarini M, Menegatti E, *et al.* Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 183-8.
3. Hojnacki D, Zamboni P, López-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, *et al.* Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 127-39.
4. Menegatti E, Zamboni P. Doppler haemodynamics of cerebral venous return. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5 (4): 260-5.
5. Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni A M, Bartolomei I, Zuolo M, *et al.* The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 121-6.
6. Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, Salvi F, Galeotti R, Zamboni P. Chronic cerebro-spinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 189-92.
7. Salvi F, Bartolomei I, Smolensky MH, Lorusso A, Barbarossa E, Malagoni AM, *et al.* A seasonal periodicity in relapses of multiple sclerosis? A

- single-center, population-based, preliminary study conducted in Bologna, Italy. *BMC Neurol* 2010; 10: 105.
8. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29 (12): 1867-78.
 9. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99 (11): 589-93.
 10. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, *et al.* Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4 (4): 252-8.
 11. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, Caggiati A, Liboni A. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008; 27 (5): 361-9.
 12. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, *et al.* The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol* 2009; 24 (3): 133-8.
 13. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, *et al.* A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50 (6): 1348-58 e1-3.
 14. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (4): 392-9.
 15. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G, *et al.* Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6 (3): 204-12.
 16. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, *et al.* The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 282 (1-2): 21-7.
 17. Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010; 25 (6): 269-79.
 18. Zamboni P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 91-2.
 19. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox J L, Malagoni AM, *et al.* CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 140-8.
 20. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 158-75.
 21. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 115-20.
 22. Beggs C. Multiple sclerosis appears To be associated with cerebral venous abnormalities. *Annals of Neurology* 2010; 68 (4): 560-1.
 23. Haacke EM. Chronic cerebral spinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011; 11 (1): 5-9.
 24. Simka M, Kazibudzki M. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: A commentary. *Ann Neurol* 2010; 68 (4): 562-3; author reply 563-4.
 25. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, Majewski E, Hartel M. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29 (2): 109-14.
 26. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Annals of Neurology* 2011; 69 (1): 90-9.
 27. Cortes Nino M del P, Tampieri D, Melancon D. Endovascular venous procedures for multiple sclerosis? *Mult Scler* 2010; 16 (7): 771-2.
 28. Doepp F, Paul F, Valdueza J M, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010; 68 (2): 173-83.
 29. Filippi M, Rocca M A, Barkhof F, Bakshi R, Fazekas F, Khan O, *et al.* Multiple Sclerosis and Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency: The Neuroimaging Perspective. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 (10.3174/ajnr.A2348).

30. Ghezzi A, Comi G, Federico A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2011; 32 (1): 17-21.
31. Khan O, Filippi M, Freedman MS, Barkhof F, Dore-Duffy P, Lassmann H, *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67 (3): 286-90.
32. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, *et al.* The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011.
33. Meyer-Schwickerath R, Haug C, Hacker A, Fink F, Seidel D, Hartung H-P, *et al.* Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;10.1177/1352458510395982.
34. Multiple Sclerosis International Federation. MSIF statement: Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI). Disponible en URL: http://www.msif.org/en/news/msif_news/ccsvi.html, acceso el 1 febrero 2011.
35. Reekers JA, Lee MJ, Belli AM, Barkhof F. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34 (1): 1-2.
36. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010; 68 (2): 255-9.
37. Worthington V, Killestein J, Eikelenboom MJ, Teunissen CE, Barkhof F, Polman CH, *et al.* Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency. *Neurology* 2010; 75 (18): 1617-22.
38. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JCJ, van den Berg R, *et al.* No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 10.1136/jnnp.2010.223479.
39. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, *et al.* Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2010; 16 (11): 1341-8.
40. Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, Black CM, Murphy KJ, Cardella JF. Interventional endovascular management of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a position statement by the Society of Interventional Radiology, endorsed by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21 (9): 1335-7.
41. Arriagada C, Nogales-Gaete J. *Esclerosis Múltiple. Una mirada Ibero-Panamericana.* New York: Demos Medical Publishing; 2008.
42. Akkawi NM, Agosti C, Borroni B, Rozzini L, Magoni M, Vignolo LA, *et al.* Jugular valve incompetence: a study using air contrast ultrasonography on a general population. *J Ultrasound Med* 2002; 21 (7): 747-51.
43. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs* 2002; 16 (3): 183-200.
44. Meuth SG, Bittner S, Ulzheimer JC, Kleinschnitz C, Kieseier BC, Wiendl H. Therapeutic Approaches to Multiple Sclerosis: An Update on Failed, Interrupted, or Inconclusive Trials of Neuroprotective and Alternative Treatment Strategies. *BioDrugs* 2010; 24 (5): 317-30.
45. Ulzheimer JC, Meuth SG, Bittner S, Kleinschnitz C, Kieseier BC, Wiendl H. Therapeutic approaches to multiple sclerosis: an update on failed, interrupted, or inconclusive trials of immunomodulatory treatment strategies. *BioDrugs* 2010; 24 (4): 249-74.
46. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes B, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71-2.
47. Qiu J. Venous abnormalities and multiple sclerosis: another breakthrough claim? *Lancet Neurol* 2010; 9 (5): 464-5.

Correspondencia:

Jorge Nogales-Gaete
 jnogales@ctcinternet.cl
 www.nogales-gaete.cl