

11233
1
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

DISFUNCION CARDIOVASCULAR AUTONOMICA
EN ESCLEROSIS MULTIPLE

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA
PRESENTA
DRA. ALMA ROSA ACEVEDO GARCIA



TUTOR DRA. TERESA CORDOVA VAQUERO

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
SUB DIRECCION GENERAL DE

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENSEÑANZA
274072

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

I.- AGRADECIMIENTOS.....	3
2.- ANTECEDENTES.	
a) Generalidades de Esclerosis múltiple.....	8
b) Sistema nervioso autónomo.....	15
c) Disautonomías en EM.....	17
3.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	21
4.-PACIENTES Y METODOS.....	23
5.-ANALISIS Y RESULTADOS.....	27
6.-DISCUSION.....	35
6.-CONCLUSIONES.....	38
7.-APENDICE.....	39
8.-BIBLIOGRAFIA.....	45

AGRADECIMIENTOS.

Por su ayuda en la realización de esta tesis , a los Doctores:

Dr. Arturo Violante.

Dr. J. Luis Ruiz S.

Dr. Nicasio Arriada.

Dra. Leora Velázquez.

A los profesores que participan diariamente en nuestra formación y por quienes podemos dar por concluida una etapa más. En especial a la Dra.Teresa Corona, Dr.Enrique Otero, Dr.Fernando Zermeño, Dr. Fernando Barinagarrementeria, Dr José L.Soto, Dr. Sergio Cordova.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros de trabajo de las diferentes especialidades...

Porque siempre estaremos juntos en el recuerdo.

**A mis amigos con quienes he compartido buenos y malos momentos:
MaryJosé Villegas, Coty Ramírez, Martha Preciado, Angeles Gómez, Marco
Corona, Jorge Burgos, Freddy Domínguez , Byron Molina. Especialmente a
Carolina León y Alejandro Lugo.**

AGRADECIMIENTOS.

A MI PAPA.

Por darme las armas para concluir está tan esperada etapa de mi vida....

A MI MAMA.

Por su incondicional paciencia y apoyo.....

LOS QUIERO.

A Lupita, Victor, Mary, Rodrigo, Don Enrique y en especial a mi tía Lucía....

Porque me han permitido compartir y ser parte de su familia. Gracias.

Con amor a Luis Fernando y Juan José.....

Porque siempre están en mi corazón y en mi pensamiento.

FALTA PAGINA

No.

7

ANTECEDENTES.

GENERALIDADES ESCLEROSIS MULTIPLE.

Las enfermedades de la mielina constituyen una significativa proporción de enfermedades neurológicas que incapacitan a adultos jóvenes. Estas pueden ser ocasionadas por falla en la producción o destrucción de la mielina con relativa preservación de los axones. Este grupo de enfermedades puede dividirse en enfermedades mielinoclásticas, en las cuales la mielina normal es destruida y en enfermedades dismielinizantes, en la cual una alteración metabólica causa formación de mielina anormal o franca falla en la mielinización.(11).

Una de las enfermedades de la mielina adquiridas más común es la Esclerosis Múltiple (EM), la cual afecta 0.2% de personas en áreas de alta prevalencia . Se ha estimado que en E.U. 400000 personas tienen EM (9).

La EM es una enfermedad que data desde el siglo 17, señalándose que August d'Este nieto ilegítimo de Jorge III de Inglaterra, tenía un diario donde describe datos compatibles con neuritis óptica en 1822, presentando posteriormente cuadros de exacerbación y remisión hasta su muerte 26 años después. Carswen en 1938 y Cruvellhier describieron la patología de la enfermedad entre 1838 y 1845. Los primeros hallazgos clínicos y patológicos fueron publicados por Charcot en 1868 (11). Devic en 1894 describe la asociación entre lesiones desmielinizantes en el cordón espinal y el nervio óptico. En 1906 Merburg describe la forma aguda de la enfermedad, Schilder en 1913 reconoce la variedad caracterizada por desmielinización masiva de hemisferios Cerebrales. En 1916 describe la etiología de las placas de desmielinización . En 1928 Baló describe la forma concéntrica de la enfermedad (23).

En 1995 se realizó un estudio en el INNN para definir la prevalencia de la enfermedad, descrito por Sotelo y González, señalando un incremento en la

prevalencia entre los años de 1977 y 1992, en los cuales se estudiaron 63 casos a diferencia de los 9 revisados entre 1964 y 1976, quizá debido al advenimiento de la IRM. Se observó en este estudio un incremento en su frecuencia con un predominio en el sexo femenino, edad de inicio aproximada a los 27 años, con afección predominante a estratos sociales altos, baja incidencia familiar y curso más benigno al compararse con otros países donde la EM es prevalente. (4).

Mientras tanto en la patogénesis de la esclerosis múltiple se han enfocado dos teorías:

- a) Inmunológica, en la cual la reacción inmune es dirigida contra la propia mielina. En este paradigma, la interacción de los receptores de la célula T (TCR) en los CD 4 (ayudadores) con los antígenos de mielina presentados por los antígenos leucocitarios humanos clase II o en los macrófagos y posiblemente astrocitos resulta en la estimulación de células T ayudadoras, secreción de citocinas, proliferación de células T y activación de macrófagos y células B, siendo esta cascada inflamatoria lo que se piensa como causa de destrucción de la mielina (10). Se ha considerado que tanto los factores genéticos y ambientales en asociación con las reacciones inmunológicas llevan a la desmielinización (2).
- b) La hipótesis viral ha sido debatida desde 1884 cuando Pierre Marie propuso que un agente infeccioso fuera la causa de la enfermedad. Se han sugerido varios mecanismos que envuelven uno o más virus como causas potenciales de E:M. Entre estos los siguientes: Uno o más virus puede infectar y eliminarse del SNC y entonces los cambios inflamatorios crónicos mediados inmunemente pueden generar la enfermedad, la infección recurrente viral puede resultar en la destrucción no específica de la mielina como un intento de desaparecer la infección (hipótesis de Bystander) o bien que un virus puede permanecer en las células gliales (oligodendrocitos) por falla de su eliminación. (10).

En los últimos años se ha encontrado relación con antígenos de histocompatibilidad A7, B7, DR2, DR4, DW2, DR15 (4,19). Observándose predisposición genética concluyéndose en un incremento de la enfermedad en

gemelos monocigotos (25%) en relación a los dicigotos que solo incluyen del 1 al 15% (17).

La lesión primaria es una placa de tamaño variable de desmielinización, conservando en su interior la estructura axonal. Esto es conocido desde la época de Charcot como disociación mielino-axonal. Macroscopicamente el cerebro es de aspecto normal y es frecuente encontrar datos de atrofia espinal. Las lesiones de sustancia blanca se observan de bordes netos, de tamaño variables, de color gris amarillento, de localización predominantemente periventricular, pero que afecta de forma preferente el quiasma y el nervio óptico, estas lesiones se encuentran también en el cerebelo y en el tallo cerebral. En la médula las lesiones se encuentran predominantemente en cordones posteriores y laterales. A nivel histológico se observan como desmielinización perivenosa, con infiltrado linfocitario, agregándose posteriormente proliferación glial (astrocitario), siendo los productos de degradación recogidos por la microglia formando así los cuerpos gránulo adiposo; en el caso en que el proceso inflamatorio es muy intenso, los axones pueden resultar dañados observándose zonas necróticas. En las placas antiguas la actividad inflamatoria decrece hasta desaparecer observándose fenómenos de remielinización que aparece en zonas donde los axones están indemnes. En este estadio final de cicatrización aún se aprecia una intensa gliosis con la presencia de proliferación astrocitaria característica - fibras de Rosenthal (23). Estudios recientes han reportado acumulación axonal de la proteína precursora amiloide en la lesión de EM y esto lleva a daño axonal irreversible (3).

La edad de comienzo de la enfermedad predomina entre la 3ª y 4ª década de la vida con un pico máximo entre los 25 y 35 años, con disminución de los casos entre los 45 y 50 años. Existen reportes de inicio entre los 10 y 25 años entre los cuales se observa mayor discapacidad y evolución más larga de la enfermedad.

Los cursos clínicos conocidos de la enfermedad incluyen el de Exacerbación - Remisión, siendo este el más común (50 a 60%) en personas menores de 40 años, es usual que comience con signos neurológicos focales de leves a severos con involucro de cerebro o médula espinal, típicamente la evolución es de 24 a 72 Hrs, se

estabiliza por pocos días y mejora espontáneamente. La forma Aguda Progresiva tiene un inicio agudo con rápida progresión involucrando múltiples áreas del SNC simultáneamente y lleva a un severo deterioro y muerte en pocas semanas o meses. El curso Crónico Progresivo primario en muchos pacientes inicia después de los 35 años, muchos de estos casos se presentan como mielopatía crónica debiendo diferenciarse de otra causa de enfermedad de médula espinal, la enfermedad por lo general empieza de forma insidiosa con curso lento o intermitente progresivo manifestandose comunmente con monoparesia, paraparesia , hemiparesia o inestabilidad axial (11,5).

En un 50 % de los casos, los pacientes después de 10 a 15 años de haber llevado un curso clínico Brote - Remisión evolucionan a un deterioro crónico en lo que respecta a la sintomatología previa e incluso a la aparición insidiosa de nuevos síntomas y signos forma conocida como Remitente Progresivo o Secundariamente Progresiva (3,9,11). La cual es menos susceptible a terapia antiinflamatoria (3). La evolución Crónica Progresiva con Exacerbaciones en la cual hay un deterioro neurológico gradual desde el inicio pero con exacerbaciones subsecuentes superimpuestas (14).

Los síntomas iniciales de la EM son predominantemente sensitivos generalmente de extremidades (33%), seguido de alteraciones de la marcha y el equilibrio en un 18 % de los casos, la afección monoocular ocupa un 17 % de presentación inicial, así como la diplopia solo un 13%, otras manifestaciones iniciales son fatiga progresiva, mielitis aguda, alteraciones sensitivas en cara y dolor ocupando 10, 6, 3 y 2 % respectivamente (1).

DATOS CLINICOS MONOSINTOMATICOS QUE SUGIEREN ESCLEROSIS MULTIPLE (1).

- Neuritis óptica.
- Oftalmoplejia internuclear.

- "Useless Hand".
- Signo de Lermithe.
- Pérdida sensorial sub aguda (vibración).
- Retención urinaria aguda.
- Mielitis transversa incompleta.
- Síntomas paroxísticos (neuralgía del trigemino en pacientes jóvenes).
- Síntomas inducidos por calor o ejercicio.
- Patrón de fatiga diurna (fenómeno de Uhthoff).
- Inicio post parto.

HALLAZGOS CLINICOS QUE NO SUGIEREN ESCLEROSIS MULTIPLE (1).

- Inicio antes de los 10 años o después de los 55.
- Demencia severa temprana.
- Afasia.
- Deterioro del estado de conciencia.
- Crisis.
- Deterioro del campo visual no escotómico.
- Uveítis.
- Hallazgos extrapiramidales.
- Fasciculaciones.

El diagnóstico de la EM es clínico, depende de por lo menos 2 episodios de déficit neurológico anatómicamente distintos ,separados en tiempo en un paciente de edad apropiada en el que otro diagnóstico no puede ser asignado (15) . Se ha observado que los pacientes con un cuadro de neuritis óptica, un 50 % desarrolla ulteriormente EM, siendo más favorable en el curso de la enfermedad (18). En el caso de los pacientes que desarrollan un cuadro de mielitis aguda se ha reportado que hasta un 80% desarrollan EM posteriormente (15). Así mismo se ha observado

un incremento de 3 veces más de recaídas durante los 3 meses postparto, siendo mas severas que durante el embarazo, no se ha observado variación de brotes en el embarazo (13).

CRITERIOS DE MAL PRONOSTICO PARA EM (14,18).

- Enfermedad progresiva desde el inicio de los síntomas.
- Signos motores o cerebelosos en la presentación de la enfermedad.
- Intervalo de tiempo corto entre los dos primeros brotes.
- Pobre recuperación del brote.
- Lesiones múltiples en el T2 de la IRM en la presentación de la enfermedad.
- Sexo masculino.

Entre los paraclínicos utilizados para el apoyo del diagnóstico de EM:

- a) LCR: El líquido cefalorraquídeo conjunta varias características entre las que tenemos la presión y las características son normales, así mismo el número de células no excede a 20 por mm³ y son en más de un 90 % mononucleares. En más de un 90 % de los pacientes con EM definida hay evidencia de síntesis de IgG, así mismo las bandas oligoclonales no son específicas para EM ya que pueden ser halladas en otras enfermedades inflamatorias e infecciosas y en ocasiones en personas sanas (1, 11).
- b) Los Potenciales Evocados (visuales, auditivos de tallo y somatosensoriales), son usados para demostrar la presencia de lesiones subclínicas en las vías sensitivas o proveer evidencia objetiva de la presencia de lesiones sospechadas en base a la clínica. Los potenciales más útiles son los visuales.
- c) IRM: Aproximadamente un 98% de los pacientes con EM definida clínicamente muestran anormalidades en la IRM. Los hallazgos varían con la actividad de la enfermedad y no siempre se correlacionan clínicamente, las localizaciones más frecuentes son a nivel cerebral las regiones periventriculares, cuerpo calloso y

tallo cerebral, otros sitios son la médula espinal predominantemente la cervical (7,11,24),

Los criterios para EM por imagen de IRM son los de Fazekas (apendice 5).

En la actualidad se aceptan los criterios de Poser para el diagnóstico clínico de la esclerosis múltiple, publicados en 1983 (apendice 1).

En cuanto al tratamiento se aplica según la evolución clínica de la enfermedad.

- En brote agudo: Se utilizan esteroides como inmunomoduladores y antiinflamatorios ya que tiene efecto beneficioso en restaurar la BHE, reducir el edema, mejora la conducción axonal, así mismo se ha observado que acorta la duración del brote y acelera la recuperación, se utilizan dosis de 1gr de MPD por 3 a 5 días, seguidos de 60mg día de prednisona por 12 días.
- Curso Brote- remisión: El tratamiento de elección en este curso clínico es interferón beta (inmunomoduladores) de los cuales han sido aprobados IB-1a glicosilado el cual se aplica en dosis de 6 millones U MI cada semana y el IB-1b no glicosilado en dosis de 8 millones U cada 3er día. Ambos reducen los brotes en más del 30%.

Otro tratamiento utilizado es el copolímero 1 (acetato glutámico), que es un polipeptido sintético, es un mimico inmunológico de la proteína básica de la mielina, reduce los brotes en un 29%. Así mismo se ha utilizado la azatiopina en dosis de 3mg/Kg/día, la cual reduce la frecuencia de los brotes, en tanto que las inmunoglobulinas se utilizan de 150 a 200 mg/ Kg/ mes.

- Curso Progresivo: Se utilizan el metotrexato (inhibidor de la folato-reductasa) en dosis de 7.5mg/semana, es más útil en crónica progresiva secundaria. La ciclofosfamida (alquilante) también es un tratamiento alternativo, al igual que la ciclosporina(14).

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

La regulación de todas las funciones homeostáticas de la economía se consiguen por medio del sistema nervioso autónomo (SNA). La existencia de una extensa red de inervación periférica combinada con una vigilancia central da lugar a ajustes rápidos en los mecanismos fisiológicos vitales necesarios para la supervivencia (5).

Las manifestaciones clínicas de las lesiones del SNA pueden ser de origen central o periférico, generalizados, segmentarios o focales, en muchos de los casos los signos y síntomas pueden ser ocasionados por interrupción del control reflejo de las respuestas autónoma.

a) Rama aferente del control neural cardiovascular. En este apartado están incluidos los baroreceptores del seno carotídeo, del arco aórtico, los que responden primariamente a las fluctuaciones de la presión sanguínea. El seno carotídeo lleva impulsos aferentes que viajan en el nervio glosofaríngeo terminando en el tracto solitario junto con las aferencias de los baroreceptores del arco aórtico que van a lo largo del neumogástrico. Estas fibras constituyen el primer paso del arco reflejo baroreceptor. Existen otros dos tipos de receptores encargados de llevar impulsos aferentes al centro de control cardiovascular:

- 1.- Receptores de volumen/presión arterial.
- 2.- Quimiorreceptores del arco aórtico y seno carotídeo.

Los mecanorreceptores auriculares están situados a través de toda la aurícula, siendo de dos tipos: Unos que responden parcialmente a la distensión de la cavidad y otros que responden a presión auricular; funcionando más como baroreceptores. Estos llevan impulsos aferentes por medio del neumogástrico

para obtener bradicardia refleja y disminución de la fuerza de contracción ventricular, resultando en una disminución de la presión arterial sistémica.

b) Rama Eferente del control neural cardíaco. El principal centro de control simpático, se encuentran en el hipotálamo; las vías descendentes van a la formación reticular bulbar, el núcleo del tracto solitario, núcleo del rafe serotoninérgico, las células del grupo catecolaminérgico A5, las cuales hacen sinapsis con las células de la columna intermedio lateral, las que se extienden de T1 a L2. Los axones emergen del cordón espinal a través de las raíces ventrales para formar el SNP simpático, el cual está conformado por ganglios paravertebrales simpático, ganglios colaterales y ramos grises y blancos. Las fibras simpáticas mielinizadas preganglionares hacen sinapsis en los ganglios. Las fibras postganglionares no mielinizadas corren directamente a las estructuras viscerales o a los nervios periféricos que acompañan a los vasos sanguíneos, piel, músculos o glándulas sudoríparas, las fibras preganglionares son colinérgicas y las postganglionares adrenergicas, en el control cardíaco, las fibras preganglionares salen del cordón espinal a través de las raíces ventrales de los nervios torácicos superiores T2, T3, T4, atravesando el ganglio cervical superior y estrellado llegando finalmente al sistema de conducción cardíaco. Las fibras simpáticas inervan el nodo senoauricular, las fibras de conducción internodal, el nodo auriculoventricular y el haz de His. El control simpático del nodo senoauricular es a través del ganglio estrellado.

c).- Control parasimpático de la función cardíaca. Se inicia en el núcleo dorsal del nervio vago con una probable contribución por el núcleo ambiguo, el hipotálamo también juega un papel importante a través de núcleo aferente localizado en el tracto solitario. Las influencias colinérgicas afectan la función cardíaca a través de diversos niveles, el más importante es el control de la FC a través de la regulación vagal de la frecuencia de disparo del nodo senoauricular. El impulso vagal en el nodo AV tiene efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos (30,31).

DISFUNCION AUTONOMICA EN ESCLEROSIS MULTIPLE.

La esclerosis múltiple se considera una causa secundaria de origen central de la disfunción autonómica, estos pacientes pueden mostrar síntomas a diversos niveles .

- a) **Disfunción sexual:** Se menciona que la mitad o 2/3 partes de los pacientes con EM, presentan alteración a este nivel posterior al inicio de la enfermedad. Aproximadamente un 75% de hombres y 50% de las mujeres que padecen la enfermedad. Los síntomas que más afectan el grupo masculino son la pérdida de erección, eyaculación precoz, disminución de la libido. Los síntomas que afectan mayormente a mujeres son disestesias en la región genital , disminución de la libido, pérdida del apetito sexual, sequedad vaginal. Se ha evidenciado también que en el intercurso del acto sexual los pacientes pueden presentar paresia así como espasmos dolorosos y calambres secundarios a la espasticidad. Síndromes dolorosos y crisis convulsivas también han sido reportadas durante el acto sexual. Se ha observado que aunque están asociadas a lesiones orgánicas también elementos psicológicos están presentes. Los manejos que se han propuesto en estos casos son para disfunción erectil papaverina 20 a 60mg y para las disestesias en la región genital en mujeres antidepressivos tricíclicos (46).
- b) **Disfunción urinaria:** Es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en un porcentaje pequeño de los pacientes, pero posteriormente es un síntoma común hasta en 2/3 partes de los pacientes, siendo los síntomas principales incontinencia urgencia y aumento de la frecuencia de la micción. Esta asociada a lesiones medulares a nivel de los segmentos sacros o bien del tegmento dorsal del puente(46).

- c) **Disfunción Intestinal:** Se ha observado que un 43 % de los pacientes señalan constipación siendo las causas más aceptadas de esta, el tránsito intestinal lento, función rectal anormal e intususcepción; y un 53% incontinencia fecal esta última asociada a la pérdida de la sensación rectal, pobre contracción del esfínter anal y de los músculos del piso pélvico, complianza rectal reducida, daños obstétricos al esfínter anal. El tratamiento para la constipación puede ser con lactulosa 10cc diarios y así mismo el uso de enema por la mañana disminuye el riesgo de incontinencia fecal durante el día (47).
- d) **Disfunción cardiovascular:** Una pérdida del control parasimpático y simpático del sistema cardiovascular ha sido reportada en estos pacientes, sugiriendo que las placas de desmielinización puede dañar los centros vasomotores en la médula o interferir con las vías descendentes del SNA, durante su curso por el tallo cerebral y la médula espinal (41). Varios estudios se han realizado sobre este tema desde la década de los 70' s en que Neubauer y cols. iniciaron estudios sobre el cambio de la frecuencia cardíaca en reposo de los pacientes con EM basándose en los estudios previos de Wheeler en 1973 sobre neuropatía diabética. En este estudio se incluyeron 13 pacientes con 11 controles, encontrando que muchos de los pacientes mostraban cambios en la frecuencia cardíaca durante periodos de 5 a 10 segundos., siendo hasta en las dos últimas décadas en que el estudio de la disfunción cardiovascular en este grupo de pacientes toma auge, en 1984, Senaratne, realiza pruebas sobre la variación de la frecuencia cardíaca en respiración profunda, maniobra de Valsalva y ejercicio, así como cambio de la TA en las dos últimas pruebas, en 21 pacientes y 20 controles sanos, siendo categorizados según la escala de Kurtzke, encontrándose significancia estadística en las tres pruebas para disfunción autónoma CV en este grupo de pacientes, más sin embargo no todos los pacientes realizaron las pruebas completas, así como el diagnóstico estaba dudoso en dos de ellos (43). En 1985 Sterman realiza nuevamente un estudio sobre disautonomía en EM utilizando 6 pruebas estandarizadas, evaluando 22 pacientes y 20 controles, en los cuales denota que existe diferencias entre la prueba de FC y cambio de TA al

cambio de posición y la prueba de la cara fría, señalando que la mitad de los pacientes presentan dos o más pruebas positivas, más sin embargo señala que el número de pruebas anormales no correlaciona con la duración de los síntomas, el EDSS o el tipo de enfermedad, se encontró que un número alto de pruebas anormales es asociado a alteraciones de los esfínteres (44) . En 1987 Pentland, realiza un nuevo estudio en 50 pacientes sin controles, con 5 pruebas no invasivas, refiriendo que 37 pacientes presentaron anomalía en las pruebas así mismo que estas son más comunes en la respuesta de la FC a la respiración profunda y variación de la TA al cambio de la posición (42). Es hasta 1993 en que Vita y cols correlaciona la disfunción cardiovascular con lesiones desmielinizantes en tallo cerebral encontrando significancia estadística entre la disfunción autonómica y la clínica ($p < 0.02$) y la IRM ($p < 0.005$). En esta última década mayores estudios se han realizado al respecto, algunos en y durante el sueño mostrando cambios en la FC de los pacientes sugestivos de disautonomía (Giubilei,1996), y el uso del análisis espectral para identificación de disautonomías subclínicas en estos pacientes. En 1997 se realizó un estudio para evaluar parámetros estructurales y funcionales del miocardio de los pacientes con EM, mediante ecocardiograma, dividiéndose en dos grupos según el EDSS y con un grupo control, encontrándose que la disfunción autonómica puede estar favorecida por daño miocárdico encontrado en los pacientes con EDSS alto de 5 a 7 , En 1997 se realizó el primer estudio piloto de disfunción autonómica en un grupo de pacientes del INNN. En este estudio se realizaron 5 pruebas para evaluar disfunción cardiovascular de forma no invasiva (variación de la TA al ponerse de pie, cambio de la frecuencia cardíaca al ponerse de pie, respuesta de la frecuencia cardíaca durante la inspiración forzada, medición del intervalo R-R durante la maniobra de valsalva y respuesta presora al frío, de estas solo las 4 primeras tuvieron algún resultado positivo y fueron estadísticamente significativas la prueba de cambio de la TA al ponerse de pie y la medición del intervalo R-R a la maniobra de valsalva. De los 28 pacientes estudiados, 15 de ellos tuvieron pruebas normales (54%), 6 una prueba anormal (21%), 7 con dos o mas pruebas

(25%) siendo estos últimos catalogados como portadores de disautonomias, evidenciándose que los pacientes con EDSS entre 4 y 7 así como los curso crónico progresivo eran mayormente afectados, se encontró también una franca correlación entre estos y las lesiones en tallo por IRM predominando en puente (5).

HIPOTESIS.

Existe la disfunción cardiovascular autónoma en los pacientes con EM.

OBJETIVOS.

- 1.- Conocer la frecuencia de disfunción cardiovascular en pacientes con E.M en el INNN.
- 2.- Catalogar estos eventos dentro del curso clínico, escala de discapacidad (EDSS) y la escala de independencia funcional (FIM).
- 3.-Valorar la efectividad de las pruebas de evaluación CV no invasivas en la detección temprana de disfunción autonómica en los pacientes con E.M mediante comparación con sujetos sanos.
- 4.- relacionar la disfunción CV con lesiones desmielinizantes en el tallo cerebral mediante la evaluación de estudios de IRM de estos pacientes.
- 5.- Conocer mediante interrogatorio datos de disfunción autonómica a diversos niveles.

PACIENTES Y METODOS.

Se realizó estudio transversal analítico en dos grupos comprendidos por 40 personas cada uno tomando los siguientes criterios.

CRITERIOS DE INCLUSION PACIENTES.

- 1.- Pacientes con EM definida según los criterios de Poser.
- 2.- Ambos sexos.
- 3.- Edad entre 15 y 50 años.
- 4.- Con Kurtzke entre 0 y 7.
- 5.- Autorización del paciente.
- 6.- Contestar cuestionario sobre antecedentes de disautonomias (apendice4).
- 7.- Que no presenten ninguna enfermedad que interfiera con reflejos autonómicos cardiovasculares. (v.g. Enfermedades renales, diabetes mellitus, cardiovasculares, tiroideas).
- 8.- Que en las dos semanas previas al estudio no ingieran medicamentos que afecten la función cardiovascular.

CRITERIOS DE INCLUSION DE SUJETOS CONTROLES.

- 1.- Personas sanas.

- 2.- Edad entre 15 y 50 años.
- 3.- Ambos sexos.
- 4.- Autorización para el estudio.
- 5.- Contestar cuestionario sobre disautonomias (apéndice 4).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PACIENTES Y SUJETOS CONTROLES.

- 1.- Presencia de enfermedad concomitante que interfiera con el funcionamiento CV.
- 2.- Ingesta de medicamentos tales como antidepresivos tricíclicos, esteroides, antihipertensivos, diuréticos, antiaritmicos, hipoglucemiantes, anticolinérgicos, medicamentos para enfermedades tiroideas al momento del estudio.

Se solicitó a ambos grupos antes de las pruebas no ingerir sustancias con cafeína, alcohol o fumar 24 horas previas a las pruebas.

Ambos grupos se evaluaron desde el punto de vista cardiovascular mediante auscultación del área cardíaca, palpación de pulsos, medición de TA en ambos brazos considerando la diferencia normal que puede existir entre ambas extremidades (10 a 20mmHg) (30) y ECG para descartar afección cardiovascular y se les realizó evaluación neurológica . A los dos grupos se les aplicó también la escala de medida de independencia funcional (FIM).

En el grupo con E.M , se realizaron además los siguientes pasos previos al estudio:

- a).- Evaluación del grado de discapacidad según la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS).
- b).- Clasificación dentro de los cursos clínicos de la enfermedad.
- c).- Revisión del expediente clínico y radiológico.

Ambos grupos se sometieron a reposo total en decúbito durante 30 minutos previos al estudio y posteriormente se realizaron las siguientes pruebas (5,41,44).

PRUEBA 1: RESPUESTA DE LA PRESION SANGUINEA AL PONERSE DE PIE.

Se realiza toma de TA en decúbito y posteriormente se solicita al paciente se coloque de pie, se realiza la toma de presión arterial con el brazo horizontal, para evitar respuestas falsamente positivas elevadas debido al efecto hidrostático de la columna de mercurio en el brazo péndulo. Se considera anormal si el descenso de la TA es mayor a 20/ 10 mm Hg, lo cual demuestra anomalía de la rama aferente y eferente del arco reflejo.

PRUEBA 2: RESPUESTA DE LA FRECUENCIA CARDICA AL CAMBIO DE POSICION (PROPORCION 30-15).

Se solicita al paciente se coloque de pie observándose normalmente un incremento en la frecuencia cardíaca de 11 a 29 latidos por minuto, esta respuesta es independiente de la edad. Esta respuesta alcanza un máximo alrededor del latido 50, después se enlentece hasta un promedio estable al sobrepasar el latido 30. La proporción de intervalos R-R correspondientes al latido 30-50 es conocido como la proporción 30- 15, en adultos jóvenes si esta proporción es menor de 1.04 es anormal.

PRUEBA 3: VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA INSPIRACION - EXPIRACION FORZADA (PROPORCION I : E) .

Se solicita al paciente realice 6 ciclos de respiraciones profundas por minuto. Los pacientes normales tienen una variación de la frecuencia cardíaca de mas de 15 latidos por minuto y la diferencia de menos de 10 latidos por minuto es considerada anormal. Esta respuesta es proporcionalmente inversa con la edad. La proporción Inspiración : expiración (E:I) es la proporción entre el alargamiento del intervalo R-R durante la expiración / acortamiento de intervalo R-R durante la Inspiración, este disminuye con la edad, a los 40 años una proporción menor a 1.2 es registrada como anormal.

PRUEBA 4: INTERVALO R - R EN LA MANIOBRA DE VALSALVA . El cambio de la frecuencia cardíaca ocurre como respuesta a un corto período de espiración forzada con la glotis cerrada (mediante un manómetro de esfingobaumanómetro, el

cual debe mantenerse a 40 mmHg). Durante y después de la maniobra ocurren cambios en la eferencia cardiaca vagal y en la actividad vasomotora simpática, que es debido a la estimulación de la aferencia de baroreceptores en el corazón, pulmón, aorta, seno carotídeo y probablemente estrechamiento pulmonar y músculos de la pared torácica. Las lesiones de esta vía autonómica o de sus conexiones centrales probablemente resulten en respuestas anormales de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva. En sujetos jóvenes la proporción del alargamiento del intervalo R-R / acortamiento del intervalo R-R durante la maniobra de Valsalva es de 1.45, la respuesta es dependiente de la edad; una proporción menor es anormal.

Valores anormales bajos pueden encontrarse en pacientes con enfermedad pulmonar y cardiaca.

ANALISIS ESTADISTICO.

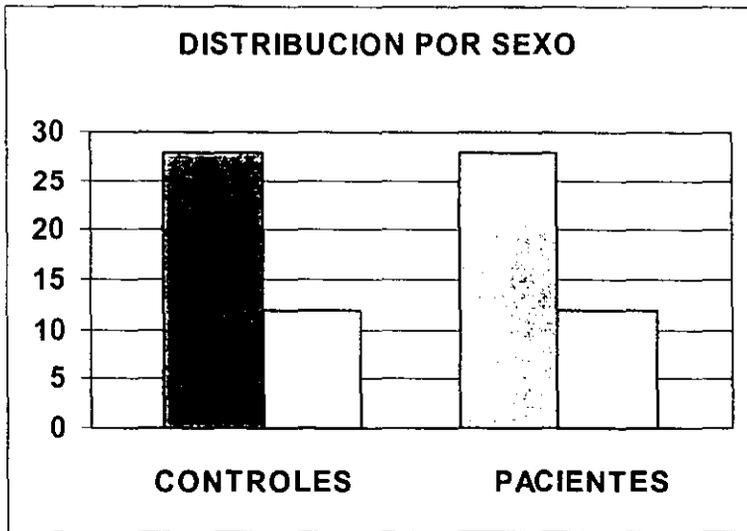
Se utilizó análisis univariado para frecuencias simples y análisis bivariado para medidas de asociación utilizando O R , intervalo de confianza al 95% y valor de P para significancia estadística.

RESULTADOS.

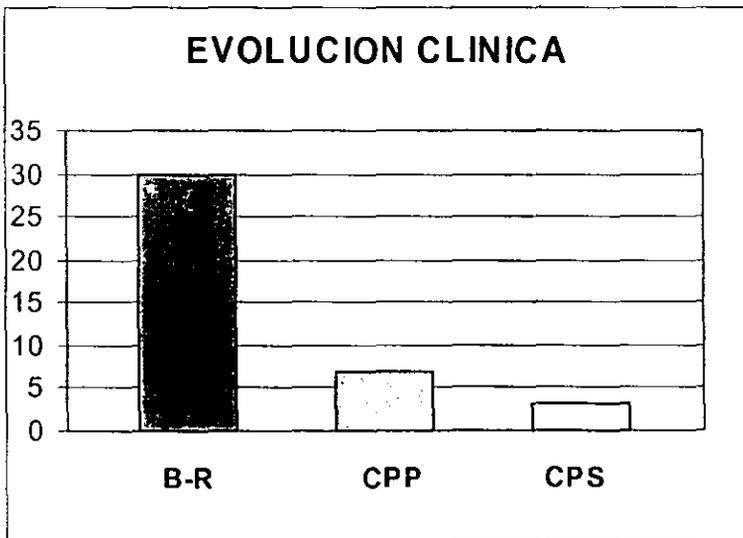
El grupo uno (controles sanas) fue comprendido por 40 personas con una edad entre 17 y 50 años con un promedio de 28.17 y desviación estándar de 8.81, siendo un 70% mujeres (28) y un 30 % hombres (12) , todos presentaron un FIM de 126 y Kurtzke de 0. El grupo dos (pacientes) comprendido por 40 personas el cual la edad vario de 20 a 50 anos, con un promedio de 32.5 y una desviación estándar de 8.28, siendo un 30 % hombres (12) y un 70% mujeres(28). Se encontró que la evolución clínica de los pacientes incluidos fue de 75%(30) para Brote - Remisión, 17.5% (7) Crónica Progresiva Primaria y 7.5% (3) Crónica Progresiva Secundaria. El EDSS vario entre 0 y 7 con un promedio de 3.61 y una desviación estandar de 2.14. El FIM del grupo de pacientes fue de 74 y 126 con un promedio de 114.05 y una desviación estandar de 14.42.

El grupo de pacientes fue subdividido según la escala de EDSS en dos subgrupos: a) 20 pacientes con EDSS entre 0 y 3.5 (50%), y b) 20 pacientes con EDSS entre 4 y 7 (50%).

Gráfica no. 1.



Gráfica no. 2.



Encontramos que la prueba uno (variación de la TA al ponerse de pie fue anormal en 15 pacientes siendo 14 del subgrupo b (K de 4 -7) y uno del subgrupo a (0 -3.5), solo 3 controles sanos tuvieron anormal esta prueba. La prueba dos (respuesta de la frecuencia cardiaca al cambio de posición) fue anormal en 4 pacientes con resultado menor a 1.04, siendo 2 pacientes del subgrupo a y 2 pacientes del subgrupo b, ningún control sano tuvo anomalía en esta prueba. En la prueba 3 (variación de la FC durante la Inspiración - expiración), 12 pacientes con EM tuvieron una proporción menor a 1.2 considerándose anormal (3 pacientes subgrupo b y 9 del subgrupo a). En los controles sanos no se halló alteración en esta prueba. La prueba 4 (intervalo R-R en la maniobra de valsalva) fue anormal en 17 pacientes 3 del subgrupo a (K 0 a 3.5) y 14 del subgrupo b (K 4 - 7) con un intervalo R- R menor a 1.45, solo 3 controles sanos tuvieron anormal esta prueba.

Se encontró en el estudio que en total solo 5 personas del grupo sano presentaron una o mas pruebas anormales,12.5%. En tanto, en el grupo de pacientes se encontró que 24 personas (60%), presentaban anomalía en las pruebas, de estos pacientes con alguna prueba anormal, 7 tenían una prueba anormal (29.16 %) y 17 pacientes (70.84%) dos o mas pruebas anormales.

Se observo también que 18 pacientes con EM referían datos compatibles con disfunción urinaria siendo 3 del subgrupo a (0-3.5) y 15 del subgrupo b (K 4 a 7); 3 pacientes del subgrupo a (K 0 - 3.5) presentaron disfunción autónoma intestinal; 4 pacientes refirieron alteración en el aspecto sexual (2 del subgrupo a y 2 del subgrupo b); un paciente con K de 4 a 7 refirió síntomas compatibles con disfunción autónoma cutánea. Todos los controles sanos negaron alteración autónoma.

Al analizar cada una de las pruebas entre el grupo de controles sanos y el grupo de paciente se encontró que en la **prueba uno** la probabilidad de presentar anomalía en la respuesta de la presión sanguínea al ponerse de pie es de 7.4 veces mas en el grupo con EM que el grupo sano, con un IC de 1.78 a 42.92 y una P de 0.0014. La **prueba dos** (respuesta de la frecuencia cardiaca al cambio de

posición) mostró también significancia estadística con una P de 0.057, al igual que la **prueba 3** (variación de la frecuencia cardiaca durante la I-E forzada) con una P de 0.00018, la **prueba 4** muestra que la probabilidad de presentar anormalidad en la frecuencia cardiaca durante la maniobra de valsalva es de 9.12 veces más en el grupo de pacientes con EM que en el grupo de controles sanos, con un IC de 2.22 ya 52.39 y una P de 0.00032 (**tabla 1**).

Tabla no. 1 COMPARACION ENTRE PRUEBAS DE DISFUNCION CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EM Y CONTROLES SANOS.

GRUPO	PBA 1 +	PBA 1 -	OR	IC	P
EM	15	25			
SANOS	3	37	7.40	1.78- 42.92	0.0014

GRUPO	PBA 2 +	PBA 2 -	OR	IC	P
EM	4	36			
SANOS	0	40	-	-	0.057

GRUPO	PBA 3 +	Pba 4 -	OR	IC	P
EM	12	28			
SANOS	0	40	-	-	0.00018

GRUPO	PBA 4 +	PBA 4 -	OR	IC	P
EM	17	23			
SANOS	3	37	9.12	2.22 - 52.39	0.00032

Fueron comparadas las mismas pruebas entre los subgrupos de los pacientes a (K 0 -3.5) y b (K 4 -7) , encontrándose que para la **prueba 1** (respuesta presora al ponerse de pie) la probabilidad de anomalía es de 44.33 veces más en el subgrupo b (K de 4 a 7) que para el subgrupo a (K de 0 a 3.5) , con un IC de 4.43 a 1968.91 y una P de 0.000027; la **prueba dos** (Frecuencia cardiaca al cambio de posición) no fue estadísticamente significativa (P = 0.69); la **prueba 3** (variación de la FC durante la I-E forzada) mostró que la probabilidad de anomalía en esta prueba es de 4.64 veces mas en el subgrupo b que en el a, con un IC de 0.86 a 31.34 y una P de 0.040; la **prueba 4** (cambio de la frecuencia cardiaca durante maniobra de valsalva) mostró que la probabilidad de anomalía en esta prueba es de 13.22 veces mayor en pacientes del subgrupo b que en el a, con un IC de 2.33 a 90.29 y una p de 0.00051 (**tabla 2**).

Tabla 2: COMPARACION ENTRE PRUEBAS DE DISFUNCION CARDIOVASCULAR ENTRE PACIENTES CON EM.

SUBGPOS (a) (b)	PBA 1 +	PBA 1 -	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	1	19			
K 4-7 (b)	14	6	44.33	4.43-1968.9	0.000029

SUBGPO.	PBA 2 +	PBA 2 -	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	2	18			
K 4-7 (b)	2	18	1	0.07-15.21	0.697

SUBGPO	PBA 3 +	PBA 3 -	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	3	17			
K 4-7 (b)	9	11	4.64	0.86-31.34	0.040

SUBGPO.	PBA 4 +	PBA 4 -	OR	IC	P
K 0-3.5(a)	3	17			
K 4-7(b)	14	6	13.22	2.33-90.29	0.00051

Se encontró que 15 pacientes con resultados anormales en algunas de las pruebas, presentaban lesiones en tallo cerebral por IRM siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Las lesiones predominaron en el puente en 9 pacientes. El análisis estadístico entre la presencia de lesiones en tallo (IRM) y el EDSS no fue significativo.

Tabla 3 : COMPARACION DE HALLAZGOS DE IRM EN RELACION AL EDSS EN LOS PACIENTES CON EM.

Mesencéfalo	C/lesiones	S/ lesiones	OR	IC	P
K 0 -3.5 (a)	6	14			
K 4-7 (b)	7	13	1.26	0.28-5.80	0.7388.

Puente	C/lesiones	S/lesiones	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	5	15			
K 4 - 7 (b)	9	11	2.45	0.54-11.93	0.190

Bulbo	C/ lesiones	S/ lesiones	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	0	20			
K 4-7 (b)	3	17	-	-	0.115

Se analizaron los datos de disautonomía a otros niveles incluyendo genitourinario, intestinal, cutáneo encontrándose solo significancia estadística en el aspecto vesical en que se mostró que el subgrupo b tiene 17 veces más probabilidad de alteración a este nivel que el subgrupo a con un IC de 2.87 a 119.11 y una P de 0.00016. Tabla 4.

Tabla 4: COMPARACION ESTADISTICA DE INVOLUCRO AUTONOMO EN PACIENTES CON EM.

Vesical	C/ disfunción	S/ disfunción	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	3	17			
K 4-7(b)	15	5	17.00	2.87- 119.11	0.00016

Intestinal	C/ disfunción	S/ disfunción	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	3	17			
K 4 -7 (b)	0	20	0	0.00 -2.34	0.075

Sexual	C/ disfunción	S/ disfunción	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	2	18			
K 4-7 (b)	2	18	1.00	0.07- 15.21	1.00

Cutánea	C/ disfunción	S/ disfunción	OR	IC	P
K 0-3.5 (a)	0	20			
K 4-7 (b).	1	19			0.500

DISCUSION.

En nuestro estudio observamos que el porcentaje de pacientes con alteración en las pruebas cardiovasculares no invasivas es alto. Así mismo la evidencia de 2 o mas pruebas anormales encontradas justican el diagnóstico de disautonomia, observándose 7 pacientes con resultados limítrofes (una prueba positiva) y 17 pacientes con 2 o mas pruebas positivas, nuestros hallazgos son compatibles con los encontrados en otras series reportados por otros autores (Sterman en 1985 y Opentland en 1987), encontrandose de igual forma que la prueba más constante para detectar anormalidad en los reflejos cardiovasculares es la **prueba uno** siendo de gran importancia dado la facilidad de realizala en el consultorio y la alta frecuencia de positividad en el diagnóstico temprano de disfunción cardiovascular , como lo reportan en Dr. Sterman en 1985, Vitta en 1993 y la Dra. Nava en 1997, en tanto que las otras 3 pruebas fueron significativas de diversas formas para estos autores (tabla 5), Todas las pruebas mostraron diferencia significativa ($p < 0.05$) con el grupo control sano.

TABLA 5. PRUEBAS DE DISFUNCION AUTONOMICA. REPORTE DE DIVERSOS AUTORES.

AUTOR	CONTROLES SAÑOS	PACIENTES	PRUEBA 1 (p)	PRUEBA 2 (p)	PRUEBA 3 (p)	PRUEBA 4 (p)
Senaratne (1984)	20	21			< 0.05	> 0.05
Sterman (1985)	20	22	0.05	< 0.02	Ns	Ns
Nava (1996)	0	28	< 0.05	ns	Ns	< 0.05
Acevedo (1998)	40	40	< 0.01	ns	0.04	< 0.01

Ns - no significativo.

Nosotros encontramos significancia estadística entre la disfunción cardiovascular y la presencia de lesiones de tallo cerebral a diferentes niveles, con $p < 0.001$, como sugiere Vita en 1993 y Tomaides en su estudio en 1991, (tablas 3 y 6). Se encontró también que un 37.5% de los pacientes con alguna prueba positiva mostraba un FIM menor a 100 y todos estos se encontraban incluidos en el subgrupo b (EDSS de 4 a 7).

Tabla no. 6. Relación de lesiones observadas en el tallo y pruebas de función autónoma anormales.

AUTOR	TOTAL DE PACIENTES	CON PRUEBAS ANORMALES	CON LESIONES EN TALLO (IRM)	VALOR DE p
VITA (1993)	40	7	5	< 0.05
ACEVEDO (1998).	40	24	15	< 0.05

Al igual que lo reportan otros autores evidenciamos la frecuencia tan alta que tiene la disfunción urinaria en nuestros pacientes siendo mas significativa en los pacientes con EDSS mayor (46).

CONCLUSIONES.

- 1.- Este estudio muestra relación entre la alteración de las pruebas de disfunción autonómica y el deterioro clínico de los pacientes (EDSS mayor y FIM menor).
- 2.- Favorece la adecuada clasificación dentro de la escala de discapacidad (EDSS) que se utiliza cotidianamente en los estudios de investigación clínica.
- 3.- La **prueba uno** es la más práctica para detección temprana de disfunción CV, fácilmente aplicable en el consultorio siendo un marcador para la realización del resto de las pruebas , si está es anormal.
- 4.- Las anomalías encontradas en el grupo control no fueron significativas siendo mayor el valor para la utilización de estas pruebas en el diagnóstico temprano de disfunción cardiovascular en EM, su consecuente manejo médico y la evaluación adecuada para la instalación de tratamientos sintomáticos ya que muchos de estos interfieren con los reflejos cardiovasculares causando mayor deterioro si ya este existe.
- 5.- La disfunción CV pudiera ser tomada como un posible factor pronóstico de la evolución de los pacientes, por lo que habría que realizarse un estudio prospectivo para determinar la función pronóstica ; que por otro lado pudiera adherirse a alguna clasificación de discapacidad ya que rutinariamente no se realiza una evaluación de la función autonómica que puede estar afectada sin tener manifestaciones clínicas, pero que si confiere mayor discapacidad a los portadores.

APENDICE 1.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE POSER. (22).

A: EM clínicamente definida.

A1: Presencia de dos ataques y evidencia clínica de dos lesiones separadas.

A2: Dos ataques mas evidencia clínica de una lesión mas evidencia paraclínica de otra (lesiones separadas).

B: EM definida apoyada por laboratorio:

B1: Dos ataques mas evidencia clínica o paraclínica de una lesión mas bandas oligoclonales o IgG positivo en LCR.

B2: Un ataque mas evidencia clínica de dos lesiones separadas mas bandas oligoclonales o IgG positiva en LCR.

B3: Un ataque mas evidencia clínica de una lesión mas evidencia paraclínica de una lesión mas BOC o IgG positiva en LCR.

C: EM clínicamente probable:

C1: dos ataques mas evidencia clínica de una lesión.

C2: Un ataque mas evidencia clínica de dos lesiones separadas.

C3: un ataque mas evidencia clínica de una lesión más evidencia paraclínica de otra lesión (lesiones separadas.).

D: EM probable apoyada por laboratorio.

D1: Dos ataques mas BOC mas IgG en LCR.

ATAQUE: Ocurrencia de signos y síntomas de disfunción neurológica con o sin confirmación objetiva que dura mas de 24hrs.

EVIDENCIA CLINICA DE LESION: Signos de disfunción neurológica demostrable en la exploración neurológica.

ÉVIDENCIA PARACLINICA DE LESION: Incluyen potenciales evocados, estudios de imagen ,evaluación urológica.

LESIONES SEPARADAS: Signos y síntomas que no son explicables por una lesión única.

LABORATORIO: Solo se toma en cuenta la presencia de VBO=C Y IgG en LCR.

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

APENDICE 2.

ESCALA DE KURZKE (EDSS) (20).

- 0 Exámen neurológico normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales {SF}; grado cerebral 1, aceptable).
- 1.0 No incapacidades, signos mínimos en los SF (p.e., grado 1, excluyendo el cerebral).
- 1.5 No incapacidades, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1, excluyendo el cerebral).
- 2.0 Incapacidad mínima en uno de los SF (un SF en grado 2, otros en 0 o 1).
- 2.5 Incapacidad mínima en dos SF (dos SF en grado 2, otros en 0 o 1).
- 3.0 Incapacidad moderada en uno de los SF (un SF en grado 3, otros en 0 o 1), o mínima incapacidad en 3 o 4 SF (3/4 SF en grado 2 otros en 0 o 1), pero totalmente ambulatorio.
- 3.5 Completamente ambulatorio pero con moderada incapacidad en un SF (uno en grado 3) y uno o dos SF en grado 2; o 2 SF en grado 3; o 5 SF en grado 2 (otros en 0 o 1).
- 4.0 Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente durante 12 horas del día a pesar del relativamente grado severo de incapacidad con grado 4 en un SF (otros en 0 o 1), o combinaciones de menos grados excediendo límites de previos estadios. Capaz de caminar sin ayuda o descansando a los 500 metros.
- 4.5 Completamente ambulatorio sin ayuda, casi todo el día, capaz de trabajar jornada completa, puede tener limitaciones para la actividad completa o requerir de asistencia mínima; caracterizada por incapacidad relativamente severa, generalmente consistente en un SF en un SF en grado 4 (otros en 0 o 1) o combinaciones de menos grados pero que exceden los límites de estadios previos. Es capaz de caminar sin ayuda o descansando, 300 metros.

- 5.0 Ambulatorio sin ayuda, o descansando a los 200 metros; incapacidad severa, suficiente para impedir las actividades de un día (p.e. para trabajar toda la jornada sin ayuda especial). (Equivalentes habituales son un SF en grado 5, los otros en 0 o 1; o combinaciones de menos grados, pero que exceden las especificaciones del estadio 4.0)
- 5.5 Ambulatorio sin ayuda o descansando a los 100 metros; incapacidad severa que impide realizar todas sus actividades diarias. (Equivalentes habituales son un SF en grado 5, los otros en grado 0 o 1; otras combinaciones de menos grados pero que exceden lo especificado en estadio 4.0).
- 6.0 Asistencia intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o apoyo) requerido para caminar 100 metros con o sin descanso. (Equivalentes de SF son combinaciones con más de 2 SF en grado 3 o mayor).
- 6.5 Asistencia constante bilateral (bastones, muletas o apoyos) requeridos para caminar 20 metros sin caminar. (Equivalentes habituales de SF son combinaciones con más de 2 SF en grado 3 o más).
- 7.0 Incapaz de caminar más de 5 metros aun con ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas; se mueve solo en la silla de ruedas y se traslada solo; permanece ahí por 12 horas. (Equivalentes son combinaciones de más de un SF en grado 4 o más; muy raramente piramidal sólo, en grado 5).
- 7.5 Incapaz de subir más de 2 escalones; restringido a la silla de ruedas; puede necesitar ayuda para trasladarse; puede moverse en la silla pero no movilizarse todo el día en ella; puede requerir supervisión en la silla de ruedas. (Equivalentes son combinaciones con más de un SF en grado 4 o más).
- 8.0 Restringido a la cama o a una silla, o transportado en silla de ruedas, pero puede pasar fuera de la cama la mayor parte del día; realiza la mayoría de las actividades de autocuidado generalmente puede utilizar adecuadamente sus manos. (Equivalentes son combinaciones de SF en grado 4 o mayor).
- 8.5 Restringido a la cama la mayor parte del día; puede utilizar sus manos parcialmente; puede realizar algunas actividades de autocuidado. (Equivalentes son combinaciones de SF en grado 4 o más).
- 9.0 Paciente dependiente en su cama; se comunica y come. (Equivalentes son combinaciones de SF en grado mayor de 4).
- 9.5 Totalmente incapacitado en la cama; incapaz de comunicarse, comer o masticar. (Equivalentes son combinaciones de SF en más de grado 4).
- 10.0 Muerte debida a EM.

APENDICE 3.

ESCALA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL.(FIM) (21).

MOTOR.

I.- Autocuidado.

.....Alimentación.

.....Arreglo personal.

.....Aseo personal.

.....Vestido parte superior.

.....Vestido parte inferior.

.....Uso del baño.

II.- Control de esfínteres.

.....Vejiga.

.....Intestino.

III.- Movilidad. Traslados.

.....Cama, silla, silla de ruedas.

.....Baño.

.....regadera o tina.

IV.- Locomoción.

.....Marcha / silla de ruedas.

.....Escalera.

COGNOCITIVO.

V.- Comunicación.

.....Comprensión.

.....Expresión.

VI.- Relaciones interpersonales.

.....Interacción social.

.....Solución de problemas.

.....Memoria.

INDEPENDENCIA: 7, 6.

DEPENDENCIA MODERADA: 5, 4, 3.

DEPENDENCIA TOTAL: 2, 1.

APENDICE 4.

CUESTIONARIO.

GENERAL

- 1.- Sexo y edad.
- 2.- Tabaquismo : cigarros al día.
- 3.- Alcoholismo: copas al día.
- 4.- Realiza ejercicio.
- 5.-Problemas durante el ejercicio.
- 5.- Tasas de café al día.

ENFERMEDADES.

- 6.-Falta de aire nocturna o al subir escalera o caminar.
- 7.-Problemas renales conocidos.
- 8.-Problemas tiroideos conocidos.
- 9.-Diabetes.
- 10.-Le han realizado ECG previo.
- 11.- Tiene HAS, infartos de corazón previos.
- 12.-Tiene otra enfermedad conocida por usted.

DISAUTONOMICOS.

- 13.- Tiene palpitaciones sin causa aparente, periodicidad/.
- 14.-Tiene sudoración sin causa aparente.
- 15.-Tiene incontinencia o estreñimiento. Periodicidad
- 16.-tiene retención o incontinencia urinaria.
- 17.-Tiene problemas en relaciones sexuales : eyaculación precoz, disminución de la libido, sequedad de mucosas, impotencia, dolor, otros.

MEDICAMENTOS.

- 18.-Toma medicamentos para la depresión, cuales.
- 19.-medicamentos para bajar de peso.
- 20.-medicamentos para hipo o hipertieroidismo.
- 21.-Medicamentos para orinar.
- 22.-medicamentos para la presión arterial, arritmias o para la diabetes.
23. Toma algún medicamento para manejo de EM.
- 24.- Toma algún otro medicamento.

APENDICE 5.

Criterios diagnósticos en los estudios de resonancia magnética para esclerosis múltiple.(24).

	Tamaño de la lesión	Número de lesiones necesarias	Lesiones periventricular es.	Lesiones de fosa posterior	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos positivos
Fazekas	≥ 6 mm	4	3	1	88	96	4 %
Paty	> 3 mm	3	1	0	92	92	8%
Paty	> 3 mm	4	0	0	93	74	n.t.

BIBLIOGRAFIA.

1. **Continuum desmyelinating and immune diseases.** Pag 45-66.
2. **Rieckmann P, Albrecht BA, Kitze B, Weber T.** Tumor necrosis Factor alfa messenger RNA expresion in patients with Relapsing-Remiting Multiple Sclerosis . Is associated with disease activity. *Ann of neurol* 1995 37:82-88.
3. **Trapp B, Peterson J, Ransohoff R.** Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *New England J of medicine* 1998;338:278-285.
4. **González O, Sotelo J.** Is the frecuency of multiple sclerosis increasing in México?. *J. Neurol neurosurg Psychiatry* 1995;59:528-530.
5. **Nava Blas C.** Alteración cardiovascular y autonómica en pacientes con esclerosis multiple. *INNN* 1997.
6. **Lublin F, Whitaker J.N, Eidelman B.H.** Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Neurology* 46:12-18.
7. **McDonald WI.** The pathological and clinical dynamics of multiple sclerosis. *J. Neuropathol Exp Neurol* 1994;4:338-343.
8. **Raine CS.** Multiple sclerosis: Inmune System molecule expression in the central nervous system. *J. Neurophathol Exp Neurol* 1994;53:328-337.
9. **Rodríguez M.** Multiple Sclerosis: Insights into molecular Pathogenesis and therapy. *Mayo Clin Proc.* 1997 :72:663-664.
10. **Lucchinetti C.F., Rodríguez M.** The controversy surrounding the pathogenesis of the Multiple sclerosis Lesion. *Mayo Clin Proc* 1997;72:665-678.

11. **Herndon M, Rudick R.A.** Multiple Sclerosis y related conditions. Clinical Neurology Vol 3, chap 33.: 1-60.
12. **Moreau th, Sochurkova D, Lemesle M.** Epilepsy in patients with Multiple Sclerosis: radiological -clinical correlations. *Epilepsia* 39(8):893-896.
13. **Howard R.** Avances en neurologia. *BMJ* 1995,3:29-33.
14. **Rudick R, Cohen J, Kinkel R.** Management of Multiple Sclerosis. *NEJM* 1997,337:1604-1611.
15. **Simnad V, Pisani D, Rose J.** Multiple Sclerosis presenting as transverse myelopathy. *Neurology*, 1997,48:65-79.
16. **Whitaker J, Mitchell G, Cutter G.** *Neurol Progress* 1994:5-6.
17. **Utz U, McFarland H.** The role of cells in multiple sclerosis: implications for Therapies targeting the cell receptor. *J. Neuropathol Exp neurol.* 1994,53:351-358.
18. **Midgard R, Albrektsen G, Riise T.** Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *J. neurol, neurosurg and psychiatry* 1995,58:417-421.
19. **Gorodezky C, najera R, range IB.** Immunogenetic profile of multiple sclerosis in mexicans. *Human Immunology* 16:364-374.
20. **Kurzke J:F.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded Disability Status Scale (EDSS). for Multiple sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann neurol* 1983, 13,3:227-231.
21. **Uniform data system for medical rehabilitation.** Escala de medida de independencia funcional. (FIM) 1993.
22. **Poser C M, Paty D W, Davis F.** New diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1983,13:227-231.
23. **Allen IV, Kirk J.** In *Neuropathology Greenfield's*. Ed. Oxford University Press 1992:447-520.
24. **Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R.** Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. *Neurology* 1993,43:905-909.
25. **Low P.** Update on the evaluation, pathogenesis and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Neurol* 1995, 45(suplement 5)S4.
26. **Mathias Ch, Dphil.** Orthostatic Hypotension. *Neurol* 45 (suppl5)1994,S6-S11.

27. **Kaufmann H.** Neurally mediated syncope. *Neurol* 1995,45 (suppl5):S12-S18.
28. **Low P, textor S, Benarroch E.** Postural Tachycardia Syndrome. *Neurol* 1995,45(suppl 5): S19-S25.
29. **Robertson D, Davis TL.** Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. *Neurol* 1995,45,suppl5:S26-S32.
30. **Singer Ahollander J.** Blood pressure. Assessment of interarm differences. *Arch InternMed* 1996,156:2005-2008.
31. **McLeod JC, Tuck RR.** Disorders of the autonomic nervous system: part I, Pathophysiology and clinical features. *Ann of neurol* 21;5:419-30.
32. Disorders of the Autonomic Nervous System: Part 2. Investigation y treatment. *Ann of Neurol* 1987;vol 21:6 . 519-29.
33. **Robertson D, Hollister A.S.** The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N.Eng Jmed.* 1993,329,20:1449-55.
34. **Corona T, Abundes A, Rivera C.** Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con lesiones de sistema nervioso *Rev. mex. Cardiología.* 1993,4;1:27-30.
35. **Vita G, Princi P, Messina C.** Multivariate Analysis of cardiovascular reflex applied to the diagnosis of autonomic neuropathy. *J neurol* 238:251-55. *Neurology* 1983,33:1444-1452.
36. **Talman WT.** Cardiovascular Regulation and lesions of the central nervous system. *Ann of Neurol*;18:1 : 1-12.
37. **Chmielewski H, laber J, Drrrrrrrryjariski T.** Evaluation of myocardial muscle funtional parameters in patients with multiple sclerosis. *Act neurol Scand* 1997,95:335-337.
38. **Frontoni M, Fiorini M, Strano S.** Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. *Acta Neurol scand* 1996,93:241-245.
39. **Giubilei F, Vitale A, Urani C.** Cardiac Autonomic Dysfunction in relapsing-remitting Multiple sclerosis during a stable phase. *Eur Neurol* 1996;36:211-214.
40. **Karaszewski JW, Reder A.T., Maselli R.** Sympathetic skin responses are decreased and lymphocyte Beta-Adrenergic receptors are increased in progressive multiple sclerosis. *Ann neurol* 1990;27:4:366-72.

41. **Vita G, Fazio MC, Milone S.** Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brain stem lesions. *J. Neurol Sc* 1993;120:82-86.
42. **Pentland B, Ewing DJ.** Cardiovascular Reflexes in multiple sclerosis. *Eur. Neurol* 26:46-50.1987.
43. **Senaratne M, Carroll Dorothy, Warren K.** Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. *J neurol, neurosur, psych* 1984;47:947-52.
44. **Sterman A.B, Coyle P.K, Panasci D.J.** Disseminated abnormalities of cardiovascular autonomic functions in MS. *Neurol* 1985.35:1665-1668.
45. **Neubauer B, Gundersen J.** Analysis of heart rate variations in patients with multiple sclerosis. *J neurol, neurosug, psych* 1978,41:417-419.
46. **Stenager E, Elsbeth NS.** Sexual aspect of multiple sclerosis. *Seminars in neurol* 1992,12;2:120-24.
47. **Fowler C, Henry M.** Gastrointestinal Dysfunction in multiple sclerosis. *Seminar in neurol* 16:3277-79,1996.
48. **Corona T, Estañol B, Abubdes A.** Changes in cardiac repolarization and biventricular conduction in a case of acute hematomyelia. *Arch, Invest Med.* 1991;22:41-44.
49. **Low PA.** Composite Autonomic Scoring scale for laboratory Quantification of generalized Autonomic failure. *Mayo clin Proc* 1993,68:748-752..
50. **Thomaidis TN, Zoukos Y.** Physiological assessment of aspect of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J. neurol* 1993;240:139-143.