

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
SERVICIO DE NEUROLOGIA

"MODIFICACIONES EN LOS HALLAZGOS
RADIOLÓGICOS POR RESONANCIA MAGNETICA EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN
TRATAMIENTO CON INTERFERON $\beta 1A$ "

2002-690-0011

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :
DR. NOE DIAZ MIRANDA
RESIDENTE DE NEUROLOGIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. GLORIA DEL CARMEN ESTRADA CORREA
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

M. EN C. DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA



MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.


DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.




DRA. GLORIA DEL CARMEN ESTRADA CORREA

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.


DR. NOÉ SAUL BARROSO RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA


PRESENTA:

DR. NOÉ DÍAZ MIRANDA
MEDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:



DRA. GLORIA DEL CARMEN ESTRADA CORREA

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA


M. EN C. DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA

2002-690-0011




SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIAS

A Dios

Que siempre ha estado a mi lado.

A mi esposa

Por su amor, sacrificio, motivación y apoyo incondicional para que culminara mi especialidad.

A mi familia

Por todo el respaldo que me han brindado durante estos años.

A la Dra. Gloria Estrada

Quien con su experiencia ayudo a mi formación como neurólogo.

A nuestros pacientes

Nuestros verdaderos maestros.

También deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Enrique Molina por su disposición y consejos en la realización de mi tesis.

INDICE

RESUMEN	5
SUMMARY	6
ANTECEDENTES	7
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

“MODIFICACIONES EN LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS POR RESONANCIA MAGNETICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON INTERFERON $\beta 1A$ ”

Objetivo.- Determinar el efecto del Interferón (IFN)- β 1^a sobre las lesiones desmielinizantes en el paciente con Esclerosis Múltiple (EM) evaluándose a través de Imagen de Resonancia Magnética (IRM).

Material y Métodos.- Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de EM que acudieron a consulta externa y hospitalización del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se valoró: edad, sexo y variedad clínica de la enfermedad. Se revisaron dos IRM, la basal, previa al inicio de tratamiento, y la final posterior al tratamiento. Se analizó en ambas imágenes el número, localización, tamaño y estadio de las lesiones. El estudio fue retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal. El análisis estadístico se realizó con: análisis exploratorio de datos, análisis univariado y bivariado.

Resultados.- Se incluyeron 44 pacientes: 26 mujeres (59.1%) y 18 hombres (40.9%), con edades entre 19 y 57 años (media 36.2 ± 8.65 años). Las variedades de Esclerosis Múltiple encontradas fueron: remitente-recurrente en 34 pacientes (77.3%) y secundaria progresiva en 10 pacientes (22.7%). Se dividieron en 4 grupos de acuerdo al tratamiento establecido: 1) IFN- β 1^a, 17 pacientes (38.6%), 2) IFN- β 1^a + Pulsos mensuales de metilprednisolona, 13 pacientes (29.5%), 3) metilprednisolona, sólo en brotes, 9 pacientes (29.5%), 4) Pulsos mensuales de ciclofosfamida, 5 pacientes (11.3%). Las localizaciones por IRM más frecuentes fueron: centros semiovais en 43 pacientes (97.7%), periventriculares en 42 (95.4%), fosa posterior en 27 (61.3%). Se encontró disminución en el número de lesiones en los grupos 1 y 2 del 20.23% y del 15.6% respectivamente; en tanto que en los grupos 3 y 4 hubo un incremento del 35.2% y 56.25% respectivamente. El tamaño de las lesiones disminuyó en los grupos 1 y 2 de forma significativa con una $p:0.004$ y 0.03 respectivamente. Además se observó una disminución en el número de lesiones activas, determinadas por el grado de reforzamiento de 84.4% en el grupo 1 y de 74.07% en el grupo 2.

Conclusiones.- La evaluación de los pacientes con EM por medio de IRM demostró una reducción del número, tamaño y reforzamiento de las lesiones de los pacientes tratados con IFN- β 1^a. Estos resultados apoyan la utilidad de la IRM en la evaluación preliminar del paciente con EM para el diagnóstico, así como para valorar las diversas terapias en su evolución. Se requiere realizar un estudio prospectivo para corroborar los hallazgos descritos por IRM en pacientes con IFN- β 1^a en la población mexicana, ante todo valorando el impacto en la evolución clínica de la enfermedad.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, tratamiento, Imagen de Resonancia Magnética

ABSTRACT

“MODIFICATIONS IN THE RADIOLOGICAL FINDINGS BY MAGNETIC RESONANCE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN TREATMENT WITH INTERFERON β 1A”

OBJECTIVE: To determine the effect of Interferon (IFN)- β 1A on the demyelinating lesions in patients with Multiple Sclerosis (MS) evaluating by Magnetic Resonance Imaging (MRI).

MATERIAL AND METHODS: Clinical files were revised of patients with diagnosis of MS who applied to the external consultation and hospitalization of the Department of Neurology of the “Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza”. Characteristics such as age, gender, and clinical variety of the disease were obtained. Two MRI were checked, one basal previous to the treatment and another final after the treatment, analyzing in both the number, localization, size and stage of the lesions. The study was retrospective, observational, descriptive and transversal. The statistic analysis were done with: Exploratory analysis of the information, univariate and bivariate analysis.

RESULTS: A total of 44 patients were included: 26 women (59.1%) and 18 men (40.9%), with ages between 19 and 57 years (media 36.2 ± 8.65 years). The varieties of MS founded were: remittent-recurrent in 34 patients (77.3%) and secondary progressive in 10 patients (22.7%). They were divided in 4 groups according to the established treatment: 1) IFN- β 1A, 17 patients (38.6%); 2) IFN- β 1A + monthly pulse of methylprednisolone, 13 patients (29.5%); 3) methylprednisolone only in outbreaks, 9 patients (29.5%); 4) monthly pulse of cyclophosphamide, 5 patients (11.3%). The most frequent localization by MRI were: Semioval centers in 43 patients (97.7%), periventricular in 42 (95.4%), and posterior fosa in 27 (61.3%). Decrease in the size of the lesions were founded in groups 1 and 2 of 20.23% and 15.6% respectively; while in the meantime in groups 3 and 4 there were an increase of 35.2% and 56.25% respectively. The sizes of the lesions decreased in groups 1 and 2 significantly with a $p=0.004$ and 0.03 respectively. Besides a decrease in the number of active lesions were observed, that means disappearance of the reinforcement: group 1 of 84.4%, and group 2 of 74.07%.

CONCLUSIONS: The evaluation of patients with MS by MRI shows a reduction in the number, size, reinforcement of the lesions in patients treated with IFN- β 1A. These results supported the potential utility of MRI in the preliminar evaluation of the patient with MS, as in its continuation, evaluating the different therapies used. This make it necessary to do a prospective study to corroborate the findings described by MRI in patients with IFN- β 1A but before anything evaluating its impact in the clinical evolution of the disease.

KEY WORDS: Multiple Sclerosis, treatment, Magnetic Resonance Imaging.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica con un fondo autoinmune caracterizada por remisiones y recaídas de déficit neurológico, secundario a un proceso desmielinizante, que puede ocasionar discapacidad importante.(1)

Esta enfermedad afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres en proporción 2:1, entre los 20 a 40 años de edad, con su mayor pico a los 30 años. La prevalencia en algunas regiones que se encuentran en las latitudes al norte del ecuador es mayor de 80 por 100,000 habitantes.(2-4)

En México hay estudios que reportan una prevalencia de 1.6 por 100,000 habitantes, no obstante la prevalencia real de EM en México aun no se conoce.(5)

La EM se caracteriza clínicamente por episodios de alteración local del nervio óptico, médula espinal y encéfalo que remiten dejando o no secuela, y que pueden recurrir en un periodo de tiempo muy variable.(6)

Los patrones clínicos principales son:

- 1.-Recurrente-Remitente (EMRR)
- 2.-Secundaria Progresiva (EMSP)
- 3.-Primaria Progresiva (EMPP)



4.-Recurrente Progresiva (EMRP)

Para llegar al diagnóstico de EM el neurólogo debe de conjuntar; la evolución clínica, el examen físico, pruebas de laboratorio (búsqueda de bandas oligoclonales y proteína básica de mielina en líquido cefalorraquídeo) y estudios de gabinete (potenciales evocados multimodales y Resonancia Magnética IRM). (7)

NUEVOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE(McDonald et al)

ATAQUES CLINICOS	LESIONES OBJETIVAS	REQUISITOS ADICIONALES PARA EL DIAGNOSTICO
2 o más	2 o más	*Ninguna; evidencia clínica suficiente (evidencia adicional deseable pero puede ser concordante con EM)
2 o más	1	*Diseminación en espacio por IRM, o LCR positivo y 2 o más IRM compatibles con EM o más ataques clínicos que involucren diferentes sitios.
1	2 o más	*Diseminación en tiempo por IRM o un segundo ataque clínico
1 (monosintomático)	1	*Diseminación en espacio por IRM, o LCR positivo y 2 o más IRM compatibles con EM. Y *Diseminación en tiempo por IRM o un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el inicio)	1	*LCR positivo Y Diseminación en espacio por IRM evidencia de 9 o más lesiones encefálicas en T2 o 2 o más lesiones en el cordón medular o 4-8 en el encéfalo y 1 lesión en el cordón medular o PEV positivo con 4-8 lesiones por IRM o PEV positivo con menos de 4 lesiones encefálicas además de 1 lesión en el cordón medular Y *Diseminación en tiempo por IRM o progresión continua por 1 año

La IRM es el estudio paraclínico más sensible ya que demuestra anormalidades hasta en un 95% de los pacientes con EM clínicamente comprobada, el reforzamiento de las lesiones al administrar gadolinio es secundario a que existe disrupción en la barrera hematoencefálica.(8)

EVIDENCIA PARACLINICA EN EL DIAGNOSTICO DE EM

¿CUÁNDO ES POSITIVA LA IRM?	¿QUÉ EVIDENCIA PROPORCIONA DE DISEMINACIÓN EN EL TIEMPO LA IRM?
Presencia de 3 de los siguientes 4 criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 lesión con reforzamiento al gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 que no refuerzan al gadolinio 2) 1 o más lesiones infratentoriales 3) 1 o más lesiones yuxtacorticales 4) 3 o más lesiones periventriculares 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Una lesión con reforzamiento al gadolinio encontrada en una exploración hecha al menos en los 3 meses siguientes al inicio del ataque clínico en un sitio diferente al del ataque, o 2) En ausencia de lesiones que refuerzan al gadolinio a los 3 meses, seguido de una exploración adicional después de los 3 meses que demuestre una lesión con reforzamiento al gadolinio o una nueva lesión en T2.
Nota: 1 lesión en el encéfalo puede sustituirse por una lesión en el cordón medular	¿CUÁNDO ES POSITIVO EL LCR?
	Cuando hay bandas oligoclonales de IgG en LCR (y no séricas), o un índice elevado de IgG
	¿CUÁNDO ES POSITIVO EL PEV?
	Cuando esta prolongado pero preserva bien la forma de la onda.

La etiología de la EM es desconocida, sin embargo se han postulado teorías etiológicas:

- 1.-Predisposición genética (tipo HLA-DR)
- 2.-Factores del medio ambiente (infecciones virales inespecíficas)
- 3.-Factores inmunológicos (pérdida de la tolerancia hacia los antígenos de la mielina)

El fenómeno inicial de la formación de la placa desmielinizante puede ser la presencia de inflamación consecutiva a una alteración de la barrera hematoencefálica. La lesión tisular que origina la formación de placas desmielinizantes es producto de una respuesta inmunitaria anormal a uno o más antígenos de mielina, que ocurre en sujetos con susceptibilidad genética, después de

haberse expuesto a un antígeno “disparador”, que continua siendo desconocido hasta ahora y para el cual se han postulado diferentes agentes virales (herpes virus, paramyxovirus y retrovirus)

En la EM el efecto primario es edema e inflamación, posteriormente se produce destrucción de la vaina de mielina, lo cual corresponde al hallazgo característico que son las placas de desmielinización, que consisten en un área hipocelular bien demarcada en la que se observa pérdida de mielina, pero relativa preservación de axones y la formación de gliosis, la cual se encuentra en estrecha relación con reacciones celulares inflamatorias perivasculares.

La destrucción de la mielina libera sus componentes estructurales como son: colesterol, ácidos grasos, proteína básica de mielina, glicoproteínas asociadas a mielina, oligodendrocitos, proteolípidos, fosfolípidos, cerebrósidos, esfingomielina y gangliósidos. Estas sustancias penetran al torrente sanguíneo, vía la barrera hematoencefálica rota, y pueden provocar una respuesta inmune de linfocitos sistémicos y crear un círculo vicioso que resulta en la perpetuación de esta condición.

En base a lo anterior no existe tratamiento específico contra la EM, siendo el manejo actual dirigido a:

- 1.-Los brotes agudos: Generalmente se hace con metilprednisolona (MPDN) IV 1gr/día por 3-5 días, o bien con prednisona oral.
- 2.-Sintomático: para la fatiga, espasticidad, temblor, dolor, alteraciones vesicales e intestinales, disfunción sexual, trastornos mentales, síntomas paroxísticos y cardiovasculares.(9)
- 3.-Tratamiento para modificar la evolución de la enfermedad a largo plazo: Lo cual puede realizarse con terapia inmunosupresiva (esteroides, azatriopina, ciclofosfamida, ciclosporina,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

metotrexate), o bien con terapia inmunomoduladora (interferones, copolimero I, inmunoglobulinas y plasmaferesis). (10-16)

4.-Medidas de soporte: Necesitándose de un equipo multidisciplinario (neurólogo, psicólogo, enfermera, trabajadora social, rehabilitador, terapeuta ocupacional), para proporcionar al paciente educación, rehabilitación, terapia ocupacional.

La IRM ha sido utilizada desde los años 80's para evaluar la efectividad de los tratamientos inmunomoduladores para EM, debido a su alta sensibilidad para detectar la presencia de placas de desmielinización, además de que es un estudio no invasivo. Nuestro trabajo esta orientado a determinar el papel de la IRM en la evaluación del tratamiento de la EM con interferón β 1^a (IFN- β 1^a). Es importante mencionar que desde los 80's se empezó a utilizar la IRM para valorar los efectos del tratamiento en estudios clínicos. (17)

El IFN es una proteína natural de la cual existen varios tipos, entre ellos un IFN γ , α , y β . El IFN- β se subdivide en 1^a y 1b: el IFN- β 1^a es un producto glicosilado de células mamarias, con una secuencia de aminoácidos igual al IFN- β natural. El IFN- β 1b es una preparación recombinante no glicosilada de E. Coli que contiene una sustitución de serina por cisteína en la posición 17.

El IFN- β se uso inicialmente en la EM, por sus propiedades antivirales desde que se considero una probable etiología viral sin embargo, posteriormente, se encontró que tenía

propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. El IFN- β además de su acción sobre las citocinas bloquea al IFN γ , el cual es un potente activador del sistema inmune.

En diversos estudios se ha demostrado una reducción anual en el porcentaje de recaídas y de lesiones, lo cual se ha demostrado en estudios de IRM. No obstante, no se ha definido la dosis óptima, vía de administración más adecuada y duración del tratamiento con IFN- β , un medicamento además costoso y con efectos colaterales.

En 1993 se publicaron los primeros estudios para evaluar con IRM el tratamiento con IFN- β 1b, en pacientes con EMRR. Se realizó con 372 pacientes en 3 grupos: placebo, 1.6MIU y 8MIU, efectuándose IRM seriadas. Los resultados a 3 años de seguimiento fueron; incremento para el placebo de 17.1% y de 1.1 para el grupo de 1.6MIU, en tanto que en el grupo de 8MIU se encontró un decremento de 6.2%. Estos resultados traducen una disminución en la actividad de la enfermedad por imagen, sin embargo en la progresión en el deterioro neurológico no se demostró efecto significativo. (18)

En 1995 Stone et al encontraron una reducción en la frecuencia de aparición de nuevas lesiones con reforzamiento a la administración de gadolinio en un seguimiento de 6 meses de tratamiento con IFN- β 1b en pacientes con EMRR, por lo que sugirieron que el IFN- β 1b tiene un efecto inhibitorio en la apertura de la barrera hematoencefálica. (19). Posteriormente los mismos autores en un estudio con IRM semanal durante 4 meses demostraron que el tratamiento con IFN- β 1b causa una rápida reducción del reforzamiento de las lesiones en IRM a la

administración de gadolinio, deduciendo que esto refleja disminución de la actividad de la enfermedad. (20)

En 1996 Pozzilli et al reportaron los resultados de 68 pacientes con EMRR tratados con IFN- β 1^a durante 6 meses, encontrando disminución del 65% en el índice de lesiones con reforzamiento en T1, mientras que el volumen total de lesiones hiperintensas en T2 permaneció prácticamente sin cambios. (21)

En el estudio PRISMS publicado en 1999, en el cual se incluyeron 560 pacientes con EMRR, los resultados a 2 años fueron; grupo placebo incremento de 10.9%, en tanto que en los grupos de IFN- β 1^a se encontró decremento, en el de 6MIU de 1.2% y en el de 12MIU de 3.8%. (22). Existen además otros estudios similares. (23-24).

El presente trabajo esta orientado a determinar el papel de la IRM en la evaluación del tratamiento de la EM con IFN- β 1^a.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL :

Determinar el efecto del IFN- β 1^a sobre las lesiones desmielinizantes en el paciente con Esclerosis Múltiple evaluándose a través de Imagen de Resonancia Magnética.

OBJETIVOS ESPECIFICOS :

1.-Determinar las características de las lesiones desmielinizantes a través de Resonancia Magnética (tamaño, localización y número de lesiones, además del reforzamiento al gadolinio) en los diferentes patrones clínicos de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

2.-Comparar los cambios de las lesiones desmielinizantes en cuanto a tamaño, número de lesiones, y evolución (placas agudas y crónicas) posterior al tratamiento con IFN- β 1^a en los pacientes con Esclerosis Múltiple.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de 134 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que acudieron a consulta externa y hospitalización del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

DISEÑO

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

GRUPO DE ESTUDIO

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION :

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple clínicamente definido:

De cualquier edad.

De cualquier género

Con al menos dos IRM de cráneo realizadas

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes que no reúnan criterios clínicos para Esclerosis Múltiple

Pacientes que no reúnan criterios por IRM

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin seguimiento a través de la consulta externa

Expediente clínico incompleto

Fallecimiento por otra causa

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron todos los expedientes clínicos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de pacientes que acudieron a la consulta externa y hospitalización del servicio de Neurología del

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. Se seleccionaron los pacientes que reunieron los criterios de inclusión señalados.

La información se captó a través de la revisión de la hoja 4-30/6 obteniéndose pacientes con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y revisando su expediente en el archivo de la unidad. Posteriormente se revisaron las IRM analizando el número de lesiones, localización, tamaño y estadio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis exploratorio de datos

Análisis Univariado: Frecuencias simples y relativas, medias, desviación estándar

Análisis bivariado: análisis inferencial a través de X^2 o prueba exacta de Fisher

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 134 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de los cuales solo se incluyo a 44: 26 mujeres (59.1%) y 18 hombres (40.9%), siendo una relación de femenino/masculino de 1.4:1. La edad promedio fue de 36.2 ± 8.65 años (con un rango de 19 y 57 años). *Figura 1.* Las variedades de EM encontradas fueron: remitente-recurrente en 34 pacientes (77.3%) y secundaria-progresiva en 10 pacientes (22.7%). Se dividieron en 4 grupos de acuerdo al tratamiento establecido: 1) IFN- β 1^a, 17 pacientes (38.6%), 2) IFN- β 1^a + pulsos mensuales de MPND, 13 pacientes (29.5%), 3) MPND solo en brotes, 9 pacientes (20.4%), 4) pulsos mensuales de ciclofosfamida, 5 pacientes (11.3%). *Tabla 1.*

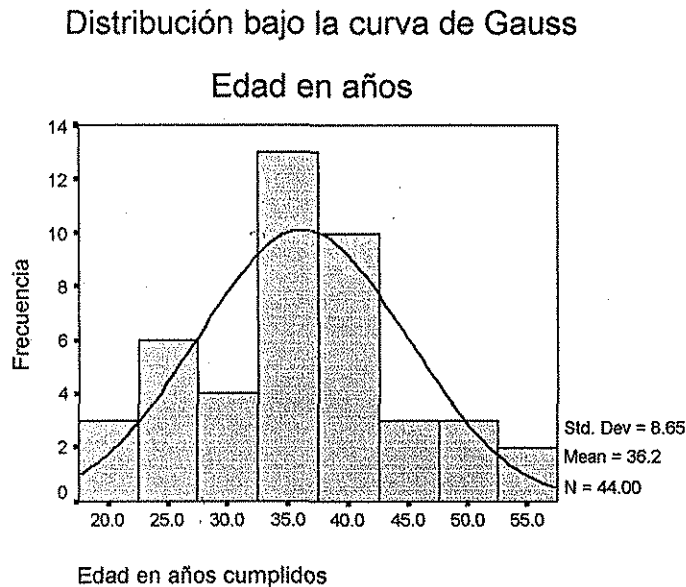


Figura 1. Distribución de pacientes por edad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Género	Grupo de Estudio					
	1 IFN-β 1ª	2 IFN-β 1ª + MPDN	3 MPDN	4 Ciclofosfamida	Total	%
Femenino	13	7	6	0	26	59.1
Masculino	4	6	3	5	18	40.9
Total	17/38.6%	13/29.5%	9/20.4%	5/11.3%	44	100

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al tratamiento establecido.

En la evaluación de las IRM realizadas antes de iniciar el tratamiento se encontraron las siguientes localizaciones de las placas desmielinizantes: centros semiovaes en 43 pacientes (97.7%), periventriculares en 42 (95.4%), fosa posterior en 27 (61.3%), cuerpo caloso en 8 (18.1%), médula espinal en 2 (4.5%). *Tabla 2.*

	Grupo de Estudio					
	1 IFN-β 1ª	2 IFN-β 1ª+MPDN	3 MPDN	4 Ciclofosfamida	Total	%
Centros Semiovaes	17	12	9	5	43	97.7
Periventriculares	16	13	9	4	42	95.4
Fosa Posterior	12	8	5	2	27	61.3
Cuerpo Caloso	5	3	0	0	8	18.1
Medula Espinal	1	1	0	0	2	4.5

Tabla 2. Distribución de lesiones encontradas en IRM en los pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento establecido.

Se encontraron 168 lesiones en total en el grupo 1 en la IRM basal, y 134 en la final lo que implica una disminución del 20.23%. En el grupo 2 se encontró un decremento del 15.6%, en

tanto que en los grupos 3 y 4 hubo un incremento en el número de lesiones en el estudio final de 35.2% y 56.25% respectivamente. *Tabla 3.*

	Grupo de Estudio			
	1 IFN- β 1 ^a	2 IFN- β 1 ^a + MPDN	3 MPDN	4 Ciclofosfamida
# Lesiones (Basal)	168	128	68	32
# Lesiones (Final)	134	108	92	50
	Decremento 20.23%	Decremento 15.6%	Incremento 35.2%	Incremento 56.25%

Tabla 3. Número de lesiones encontradas en IRM basal y final de acuerdo al grupo de pacientes establecidos.

En la *Tabla 4* se muestra la distribución basal y final del tamaño de las lesiones, observando una disminución del tamaño de las mismas en los grupos 1 y 2 de forma significativa, en tanto que en los grupos 3 y 4 hubo un aumento en el tamaño de las lesiones.

	Grupo de estudio			
	1 IFN- β 1 ^a	2 IFN- β 1 ^a + MPDN	3 MPDN	4 Ciclofosfamida
Basal	x-54.71 ± 16.09	x-57.85 ± 36.63	x-40.56 ± 17.80	x-58.0 ± 40.85
Final	x-40.0 ± 16.32	x-48.15 ± 38.54	x-60.78 ± 26.32	x-85.0 ± 72.77
P*	0.004	0.03	0.05	0.23

Tabla 4. Distribución del tamaño de las lesiones de acuerdo al grupo de pacientes tratados.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La Tabla 5 ilustra el efecto del tratamiento en reducir las lesiones activas, es decir desaparición del reforzamiento; en el grupo 1 el decremento fue de 84.4%, grupo 2 de 74.07%, grupo 3 de 16.6% y grupo 4 de 60%.

	Grupo de Estudio			
	1 IFN- β 1 ^a	2 IFN- β 1 ^a + MPDN	3 MPDN	4 Ciclofosfamida
# Lesiones con reforzamiento Basal	45	27	12	10
# Lesiones con reforzamiento Seguimiento	7	7	10	4
Decremento	84.4%	74.07%	16.6%	60%

Tabla 5. Comparación a nivel basal y final de las lesiones con reforzamiento en IRM en los diferentes grupos de pacientes tratados.

DISCUSIÓN.

Este estudio incluyó a pacientes con Esclerosis Múltiple, en las variedades recurrente-remite y secundaria progresiva, en los cuales se compararon las lesiones desmielinizantes en la IRM y se correlacionaron con los tratamientos empleados.

La relación femenino/masculino de los pacientes estudiados fue de 1.4:1, siendo que la proporción reportada en los estudios es de 2:1.

Se encontró una disminución en el número y tamaño de las lesiones de manera significativa en los grupos 1 y 2, lo cual sugiere que el IFN- β 1^a tiene un efecto en la disminución de los brotes clínicos con la consecuente disminución en la acumulación de nuevas lesiones, así como un efecto en la reducción de las lesiones ya existentes, similar a lo descrito por Paty et al. (18)

Llama la atención que hubo un incremento en el grupo 3 (MPDN en brotes), lo que podría sugerir que el decremento en el grupo 2 (IFN- β 1^a + MPDN) está condicionado principalmente por el IFN- β 1^a. Sin embargo hay que considerar que en el grupo 2 el tratamiento de MPDN fue mensual en tanto que en el grupo 3 fue solo en los brotes, lo que de por sí hace una diferencia. Pero por otra parte el mayor decremento encontrado en el grupo 1 (IFN- β 1^a) en relación con el grupo 2 (IFN- β 1^a + MPDN) podría implicar un efecto deletéreo de la MPDN, por lo que considerando los efectos colaterales de los esteroides habría que revalorar el uso de los mismos. Con el presente estudio no podemos sacar conclusiones al respecto, pero sería importante un estudio prospectivo para definir el uso de la MPDN en el futuro.

En cuanto al reforzamiento de las lesiones se encontró una disminución de 84.4% y de 74.07% en los grupos 1 y 2 respectivamente, similar a lo reportado por Stone y sus colaboradores (19) quienes demostraron una reducción del 84% de las lesiones que reforzaban durante el periodo de tratamiento.

Estudios previos (25-26) demuestran que el tratamiento con MPDN intravenosa reduce el reforzamiento de las lesiones, sin embargo a pesar de presentar mejoría clínica, muchas lesiones refuerzan nuevamente al poco tiempo de haber culminado el tratamiento con esteroides y a menudo nuevas lesiones aparecen en pocos meses. Esto corrobora de nueva cuenta que los hallazgos radiológicos no van a la par de la evolución clínica.

En conclusión, aunque la IRM no traduce de manera real la evolución clínica, si sirve para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM; ante todo para la evaluación de las lesiones subclínicas y en determinado momento para la suspensión del tratamiento cuando el cuadro clínico y radiológico no muestran cambios con el mismo.

La IRM se utiliza también en EM para valorar la atrofia cortical que no fue motivo del presente trabajo pero que deberá estudiarse su repercusión en el paciente.

CONCLUSIONES.

Los resultados del presente estudio demuestran un efecto importante en la reducción del número, tamaño y reforzamiento de las lesiones en los pacientes tratados con IFN- β 1^a, al evaluar el seguimiento de los pacientes con IRM.

Estos resultados soportan la utilidad potencial de la IRM en la evaluación preliminar del paciente con EM, así como en su seguimiento, evaluando las diversas terapias utilizadas.

Esto hace necesario realizar un estudio prospectivo para corroborar los hallazgos descritos por IRM en pacientes con IFN- β 1^a pero ante todo valorando su impacto en la evolución clínica de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Adams R, Victor M. Multiple sclerosis and allied demyelinating disorders. Principles of Neurology. 6th edition. New York. McGraw-Hill, 1996.
- 2.-Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. Can J Neurol Sci 1993;20:17-29.
- 3.-Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann Neurol 1994;36(suppl 2):S180-S193.
- 4.-Kurtzke J. MS Epidemiology Worldwide: one view of current status. Acta neurol scand suppl. 1995; 161:23-33
- 5.-Corona T, Rodriguez J, Otero E, et al. Multiple sclerosis in Mexico. Epidemiology and clinical findings at the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Neurología. 1996;11:170-173.
- 6.-Lublin F, Reingold S, National Multiple Sclerosis Society. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 1996;46:900-911.
- 7.-Rolak L. Diagnostic Testing in Neurology. The diagnosis of multiple sclerosis. Neurol Clin. 1996;14:27-43.
- 8.-Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology. 1999;53:448-456.
- 9.-Thompson A. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 1998;11:305-309.
- 10.-Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, Randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. Neurology 1998;51:529-534.
- 11.-Weiner HL, Dua P, Khatri BO, Petajan JH et al. Double-blind study of true versus sham plasma exchange in patients being treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis Neurology 1989;39:1.143-9.
- 12.-Goodkin DE. Interferon beta therapy for multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1486-7.
- 13.-Lea AP, Goa KL. Copolymer-1. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in multiple sclerosis. Clin Immunother 1996;6:319-31.
- 14.-Palace J, Rothwell P. New Treatment and azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1997;350:261.
- 15.-Goodkin DE, Rudick RA, Vanderbrug-Medendorp S, et al. Low dose (7.5mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1995;37:30-40.
- 16.-Kappos L, Patzold U, Dommasch D. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis: Results of the German multicenter study. Ann Neurol 1998;23:56-63.

- 17.-Kappos L, Staedt D, Ratzka M, et al.Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment in multiple sclerosis.Neuroradiology.1988;30:299-302.
- 18.-Paty D, Li D.Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis.MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.Neurology.1993;43:662-667.
- 19.-Stone L, Frank J, Albert P, et al.The effect of interferon-B on blood-brain barrier disruption demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol.1995;37:611-619.
- 20.-Cabresi P, Stone L, Bash C, et al.Interferon-B results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI.Neurology.1997;48:1446-1448.
- 21.-Kastrukoff L, Oger J, Hashimoto S, et al.Systemic lymphoblastoid interferon therapy in chronic progressive multiple sclerosis.I.Clinical and MRI evaluation.Neurology.1990;40:479-486.
- 22.-IFNB Multiple Sclerosis Study Group an the University of British Columbia MS/MRI. Interferon beta-1b in treatment of multiple sclerosis:final outcome of the randomized controlled trial.Neurology.1995;45:1277-1285.
- 23.-Jacobs L, CookfairD, Rudick r, et al.Intramuscular interferon B-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis:the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group.Ann Neurol.1996;39:285-294.
- 24.-Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, et al.Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis.J Neurol Neurosurg Psychiatry.1996;61:251-258.
- 25.-Barkhof F, Hommes O, Scheltens P, et al. Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. Neurology 1991;141:1219-1222.
- 26.-Barkhof F, Tas M, Frequin S, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. Neuroradiology 1994;36:382-387.