



11227  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**“FRECUENCIA Y CAUSAS DE RECAÍDAS DE ESCLEROSIS  
MÚLTIPLE, EN PACIENTES CON VARIEDAD REMITENTE  
RECURRENTE, EN MANEJO CON INTERFERÓN BETA, EN  
EL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE DEL 1° DE ENERO DE 1994  
AL 1° DE ABRIL DEL 2005”**

**P R E S E N T A :  
DR. JORGE LUIS RAMÍREZ MARTÍNEZ  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**ASESORES: DR. GUSTAVO TEHUITZIL HUITZIL  
M. EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS**



**ISSSTE**

**MÉXICO, D.F.**

**JUNIO, 2005**

m348372



Universidad Nacional  
Autónoma de México

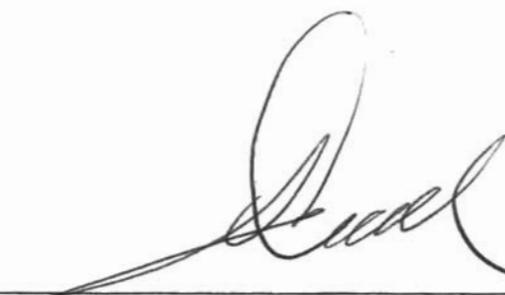


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

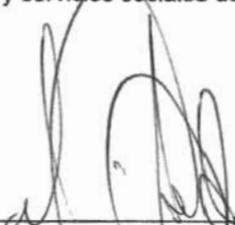
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Dr. Octavio Curiel Hernández  
Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna  
Hospital Regional 1o. De Octubre  
Instituto de seguridad y servicios sociales de los Trabajadores del Estado.



Maestro en Ciencias Dr. José Vicente Rosas Barrientos.  
Jefe del servicio de Investigación  
Hospital regional 1o. De Octubre  
Instituto de seguridad y servicios sociales de los Trabajadores del Estado.



Dr. Gerardo de Jesús Ojeda Valdés  
Jefe del Servicio de Enseñanza  
Hospital regional 1o. De octubre  
Instituto de seguridad y servicios sociales de los Trabajadores del Estado



I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION MEDICA  
04 JUL 2005  
COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION



---

Asesor. Dr Gustavo Tehuitzil Huitzil  
Médico Adscrito al servicio de neurología  
Hospital Regional 1o. De Octubre  
Instituto de seguridad y servicios sociales de los Trabajadores del Estado



---

Asesor. Maestro en ciencias Dr. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de investigación  
Hospital Regional 1o. De Octubre  
Instituto de seguridad y servicio sociales de los trabajadores del Estado

## INDICE

Titulo.....	1
Resumen.....	2-3
Antecedentes .....	4-19
Planteamiento de problema.....	20-21
Justificación.....	22
Objetivos.....	23
Material y Métodos.....	24
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión .....	25
Definición de variables.....	26
Definiciones operacionales.....	27
Análisis estadístico .....	27
Resultados.....	28-30
Conclusiones.....	31-32
Cuadro 1.....	33
Referencias bibliográficas.....	34-36

**FRECUENCIA y CAUSA DE RECAIDAS DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN  
PACIENTES CON LA VARIEDAD CLINICA REMITENTE RECURRENTE DEL  
HOSPITAL PRIMERO DE OCTUBRE EN MANEJO CON INTERFERON BETA  
1a DE ENERO DE 1994 A ABRIL DE 2005.**

## RESUMEN

### Objetivos.

Determinar la incidencia de brotes de esclerosis múltiple en pacientes manejados con interferón beta , con variedad clínica remitente recurrente, además de las posibles causas relacionadas con la aparición de los mismos y determinar la frecuencia con que se presentan efectos adversos del interferón.

### Material y métodos.

Se incluyeron en éste estudio 22 pacientes, 17 mujeres y 5 hombres que cumplieron con los criterios de inclusión en manejo , de los cuales se analizó expediente clínico para determinar su historial y registro de brotes además de la revisión de cuadro clínico asociado al brote y al uso de interferón.

### Resultados.

Se encontraron brotes en 3 pacientes, sin identificarse algún factor como desencadenante del brote, con una variedad clínica del brote motor y sensitivo en 3 y 2 casos respectivamente y cerebeloso en solo uno de los casos, no se encontraron alteraciones hematológicas ni clínicas asociadas al uso del interferón y se apreció una evolución clínica similar a la de la literatura general con respecto a la historia de la enfermedad en manejo con interferón

### Conclusiones.

El curso clínico y la incidencia de brotes de esclerosis múltiple en el grupo estudiado no muestra diferencia importante con los reportes hechos en la literatura general y al igual que en ésta, tampoco se pudo identificar un factor desencadenante del brote en aquellos casos en los que se presentó.

Es importante remarcar la importancia del uso ininterrumpido del interferón para obtener las respuestas deseadas.

El interferón tuvo en éste grupo de paciente un casi nulo efecto secundario y solamente las manifestaciones fueron clínicas sin necesidad de suspender el fármaco.

## **SUMMARY**

### **Objetives.**

To determine the incidence of multiple sclerosis acute attacks on patients under treatment with Interferon beta, in the relapsing recurrent clinical type, thus the possible causes associated with this acute attacks, and to precise frequency of interferon adverse effects on the study group.

### **Material and methods.**

22 patients were included in this study, 17 women and 5 men, all of them were according to the inclusion criteria. Medical files were reviewed to precise clinical course, acute attacks, and clinical findings associated with an acute attack or with adverse effects of IFN beta.

### **Results.**

We found acute attacks in only 3 patients without finding any related cause of them, the types of acute attacks were 3 cases of motor features, 2 with sensitive features and only 1 with cerebellar findings. There were not any changes in blood cell count or liver function test related with interferon, and the natural history of multiple sclerosis was as it is find in the world literature about interferon management.

### **Conclusions.**

This study did not show differences with the world literature reports about the evolution of multiple sclerosis, besides there were not related causes with the onset of acute attacks, as in general reports. The importance of interferon therapy on the natural history of the disease, must not be overlooked to avoid the suspension of this drug.

Interferon did not show any mayor adverse effects in this study group.

## ANTECEDENTES

La esclerosis múltiple es parte de un grupo de enfermedades heterogéneas inflamatorias desmielinizantes idiopáticas relativamente común del sistema nervioso central, con aparición aguda y evolución crónica de etiología aún no bien esclarecida, caracterizada por lesiones agudas inflamatorias, que culminan en cambios de la estructura normal de la mielina así como grados variables de destrucción axonal, provocando lesiones denominadas placas, diseminadas a lo largo del sistema nervioso central.<sup>1,2,3,7</sup>

Esta enfermedad se caracteriza además por síntomas neurológicos episódicos ó en su caso progresión inmesurada desde el inicio ó en lapsos más o menos prolongados de tiempo, diversos grados de incapacidad de acuerdo al tiempo de evolución, con repercusión, del estado físico, y socioeconómico en un lapso de tiempo que puede extenderse hasta 30 o 40 años.<sup>1,3</sup>

### *Historia.*

Fue descrita anatomopatológicamente por Cruveilhier en 1835 y Carswell en 1838.

Charcot en 1868 realiza la correlación anatomoclínica y acuña el concepto de esclerosis en placas; llamada por los ingleses esclerosis diseminada y por autores norteamericanos, esclerosis múltiple, ésta última denominación es actualmente la más empleada.<sup>1,4</sup>

Considerada durante la mayoría del siglo XX como intratable, en 1982 la sociedad de esclerosis múltiple de Canadá y la sociedad nacional de esclerosis múltiple de los Estados Unidos propusieron el primer consenso para las bases del tratamiento.<sup>2,3,8</sup>

### *Epidemiología.*

Mayor frecuencia en raza blanca.

Predominio por factores no bien claros en países con climas templados y fríos , así como en un nivel socioeconómicos altos y medios urbano <sup>5</sup>

Su mayor incidencia es entre los 20 y los 40 años <sup>7,8,9</sup>

La mayor prevalencia se encuentra en las islas Orkney al norte de Escocia con 250/100000 habitantes, con rangos similares en el norte de Europa y de los Estados Unidos, y la prevalencia más baja se encuentra en Japón, con 2 por 100,000 hab. <sup>8,13</sup>

La migración de personas con alto riesgo hacia zonas de riesgo bajo no influye en la aparición de la enfermedad, sugiriendo esto más una predisposición genética a otros factores sin dejar a un lado las posibles influencias ambientales aún en estudio. <sup>3,4,5</sup>

#### *Genética e influencia ambiental.*

La causa de la esclerosis múltiple es aún desconocida, sin embargo se cree, que la enfermedad ocurre en individuos genéticamente susceptibles después de exposición a factores ambientales que todavía no están bien definidos. <sup>12</sup>

Se han propuesto algunos factores genéticos que contribuyen a la aparición de esclerosis múltiple. (Cuadro 1)

#### ***Modelo de contribuciones genéticas en la esclerosis múltiple***

1. Genes múltiples de efectos moderados o acumulativos que rigen susceptibilidad e influencia en el curso de la enfermedad
2. Ausencia de genes-locus mayores excepto el MHC
3. Mecanismos postgenómicos (transcripcionales/translacionales)
4. Factores no hereditarios no identificados ( ambientales)
5. Parámetros genéticos y hereditarios desconocidos.
6. Interacción de complejos gen-gen ó gen-ambiente.
7. Efecto del género en la susceptibilidad y transmisión.
8. Heterogenicidad genética que resulte en isoformas clínicas.

Cuadro 1

Es conocida la relación del haplotipo Antígeno leucocitario humano (HLA) de la clase II DR2 conocido también como Dw2, HLA DR15,DQ6, siendo su riesgo relativo de 3 a 4 y per se insuficiente para la aparición de EM

Igualmente se ha encontrado que algunos genes que contribuyen a la susceptibilidad de padecer EM, son la región beta variable del receptor de célula T y la región variable de la cadena pesada de IgG (especialmente en el gen VH2-5).

Otros genes aún en estudio son los genes codificadores de proteínas básicas de la mielina (MBP por sus siglas en ingles) de los cuales se piensa hay aberraciones que culminan en la expresión de la enfermedad, el gen CTLA-4 en el cromosoma 2q33, el gen asociado a IL-1ra, así como mutaciones mitocondriales.

El gen ApoE4 relacionado con Alzheimer también se ha encontrado con alta incidencia en EM y por otro lado el gen ApoE3 se ha relacionado con actividad neurotrópica, inmunomoduladora y antioxidante en la esclerosis múltiple, aún estos hallazgos están por confirmarse.

Estudios recientes han confirmado la fuerte relación de la enfermedad con la región del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) del cromosoma 6 en la región 21 y hay hallazgos que soportan la posibilidad de relación con los cromosomas y sus regiones 17q21 y 22q13.

El rol primario de HLA DRB1 para la susceptibilidad a esclerosis múltiple, se relaciona con una respuesta autoinmune mediada por células T contra los péptidos 85-99 de la MBP, debido lo anterior a una gran afinidad para la fijación del HLA DRB1 hacia una región de la MBP, condicionando una auto reactividad inmunológica.

Se sugiere una predisposición hereditaria poligénica y en estudios de mellizos monocigotos, la concordancia es de hasta un 26% comparado con un 2.4-5%% con los en gemelos dicigotos.<sup>13,14</sup>

El riesgo de desarrollar esclerosis múltiple es de es de 20 a 40 veces mayor en parientes en primer grado de personas con la enfermedad que en la población general<sup>13,14,15</sup>

### *Epidemiología y posibles factores asociados.*

Durante el curso de las investigaciones acerca de la enfermedad, se ha dado peso a los factores ambientales y actualmente se sabe que la enfermedad es rara en zonas tropicales, común en áreas templadas, se han determinado áreas de Gran, media y baja prevalencia, a saber: > 30 por 100000 habitantes en el norte de Europa, norte de Estados Unidos y Canadá, prevalencia media 5-10 por 100,000 habitantes, en zonas de el sur de Europa, sur de Estados Unidos y Norte de Australia y baja prevalencia < de 5 por 100,000 habitantes en Asia y Sudamérica.<sup>13,14,17</sup>

Se han descrito varios factores que influyen o se considera que influyen en la aparición de brotes y de inicio de la esclerosis múltiple, como infecciones, clima, estrés, vacunas, dieta.

Dentro de los agentes infecciosos que se han incluido como posibles causas, se han considerado, Virus Epstein-Barr, herpes virus, retrovirus y Chlamydia pneumoniae. Por otra parte se ha relacionado la aplicación de vacunas como la de Hepatitis B y C como factores que han desencadenado en algunos casos aislados, la aparición de zonas de desmielinización.

La exposición a algunos solventes se ha considerado también como un posible factor de riesgo, sin embargo no hay estudios confiables para considerarlo de manera definitiva.<sup>18,17</sup>

El clima y exposición a la luz solar comprende algunos mecanismo en donde se implica la producción de hidroxicolecalciferol, el cual puede tener ciertas interacciones con el sistema inmunológico en cuanto a su regulación, pero desgraciadamente no ha habido datos suficientes y concluyentes para dar una afirmación categórica.

Aun hay algunas incógnitas acerca de factores que pueden desencadenar la enfermedad y continúan estudios en investigación para aclarar tales puntos. <sup>(10)</sup>

## *Virología e Inmunología*

Gran parte de lo conocido actualmente de la esclerosis múltiple, es debido a los ensayos realizados mediante la encefalomiелitis alérgica por inyectado homogeneizado de médula espinal y gracias a ésta se han identificado la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se desarrolla la esclerosis múltiple.

Se ha mencionado anteriormente la posible relación entre la esclerosis múltiple y su relación con infecciones.<sup>1,8,19</sup>

La predisposición hereditaria y algún factor ambiental no bien determinado, son los necesarios para que después de un periodo de latencia de 10 a 20 años, las células T autorreactivas en latencia, mediante un mecanismo propuesto de mimetismo molecular, desencadene la aparición de un proceso inflamatorio mediado por células de la clase Th1, posteriormente se desarrollan de manera secuencial algunos pasos que condicionan la lesión a nivel de sistema nervioso central.<sup>19,20,23</sup>

-Las células T activadas penetran el SNC mediante varios pasos:

- Liberación de citocinas proinflamatorias IL1, FNT alfa, beta, Interferón Gamma.
- Estimulación de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1

-Una vez en el sistema nervioso central el linfocito T activado identifica las células presentadoras del(os) antígeno (s) por la microglia y macrófagos.

-Algunas de las proteínas identificadas como posibles antígenos son: Proteína básica de la mielina, glucoproteína asociada a mielina, proteína proteolípídica, alfab.-cristalina, transaldolasa, fosfodiesterasas y otras no mielínicas.

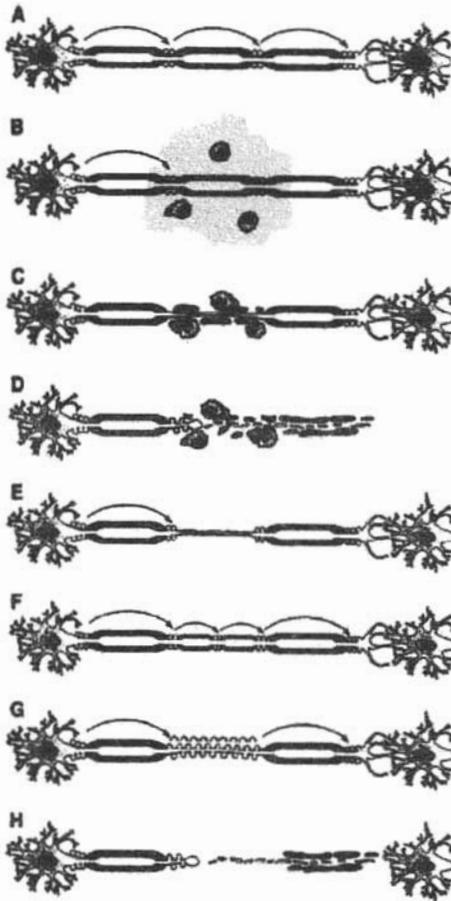
-Establecido el complejo trimolecular (antígeno, receptor y la molécula HLA clase II), las células T del tipo Th1, inducen liberación de citocinas proinflamatorias inicia el proceso destructivo en el SNC.

-Por otro lado se establece también una respuesta por la línea celular de las células T del tipo Th2, que estimulan la liberación de citocinas antiinflamatorias, pero con capacidad para la estimulación de células B y producción de anticuerpos, equilibrando hasta cierto punto la respuesta inflamatoria.

-Además la alteración de la barrera hematoencefálica permite también el paso de anticuerpos contra proteínas mencionadas previamente lo que condiciona lesión por citotoxicidad mediada por células antígeno dependientes, activación del complemento, opsonización de la mielina, con liberación finalmente de sustancias mielintóxicas por los macrófagos y microglia activados<sup>19,20,23</sup>

-La remielinización es incompleta, debido a la muerte durante los episodios agudos de gran cantidad de células OA2 (células regeneradoras), esto dará posteriormente pie a manifestaciones clínicas características.<sup>1,3, 19,23</sup>

Las lesiones de la esclerosis múltiple generalmente tiene una disposición perivenular y con mayor frecuencia se localizan en la sustancia blanca periventricular, el tamaño de éstas, es variable pero generalmente no es mayor de 1.5 cm de diámetro y en la mayoría de las veces tienden a coalescer. Pueden aparecer algunas placas en la sustancia gris en general subpiales, pero son más difíciles de identificar, las neuronas suelen estar respetadas.<sup>23</sup>



Patología del daño neurológico en pacientes con esclerosis múltiple. (A) Axones normales Mielinizados, en los que el potencial de acción se propaga nodo a nodo por conducción saltatoria (flechas). (B) Aparición rápida de manifestaciones neurológicas, causada por bloqueo en la conducción, resultado del edema y proceso inflamatorio por leucocitos infiltrantes. (C) Desmielinización, la cual condiciona pérdida de la conducción saltatoria y bloqueo de conducción. (E). (D) Sección axonal, que puede ocurrir durante la inflamación y desmielinización. La restauración de la conducción del impulso y la función neurológica puede ocurrir con la remielinización (F), o por la redistribución de Canales de sodio a lo largo de segmentos crónicamente desmielinizados (G). Evidencia reciente sugiere un mecanismo compensador para la desmielinización crónica (E) el cual lleva a degeneración axonal (H). La lesión permanente es ahora asociada con sección axonal (D), la cual ocurre durante la desmielinización inflamatoria (B) y la degeneración de axones crónicamente desmielinizados (H). La pérdida axonal es clínicamente silente en la esclerosis múltiple remitente recurrente, como resultado de una compensación del sistema nervioso central. (adaptado de Trapo BD, rashonhoff RM, Fischer y cols. Neurodegeneración en la esclerosis múltiple, Neurociencias 1999 Vol 5, pps 48-57.)

Figura 1. Características patológicas en la esclerosis múltiple

### Manifestaciones clínicas.

La esclerosis múltiple tiene varios tipos clínicos en cuanto a evolución e historia natural de la enfermedad. Además pueden presentarse algunas variedades clínicas raras, como son la esclerosis concéntrica de Balhó, o la enfermedad de Devic, sin embargo las formas más conocidas son:

- Esclerosis múltiple Remitente recurrente (80-85%)
- Esclerosis múltiple progresiva primaria (10-15%)
- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (10-20%)
- Esclerosis múltiple recurrente progresiva. (5%)
- Esclerosis múltiple fulminante (Marburg) (<5%) <sup>21,22,23</sup>

Los signos y síntomas que se pueden encontrar en la esclerosis múltiple son variados, y van desde alteraciones leves de la sensibilidad, hasta alteraciones graves de las funciones mentales superiores y la muerte, por orden de frecuencia las manifestaciones son:

1. Alteraciones sensitivas (45%). Con la aparición de parestesias, de miembros o de tronco, sugestiva de afección del haz espinotalámico; ó afección de la sensibilidad profunda, lo cual indica alteración de los cordones posteriores medulares.  
Generalmente a la exploración se aprecian grados variables y afección diseminada en la sensibilidad y combinaciones con hipoestesia táctil, térmica y dolorosa o disminución de sensibilidad profunda
2. Afección motora (40%). Caracterizada por pérdida de fuerza de uno ó más miembros, torpeza o debilidad de manos o fatiga marcada luego de pequeños esfuerzos.  
A la exploración física se puede apreciar paresias ó parálisis francas, hiperreflexia , con ausencia de reflejos musculocutáneos y Babinski frecuentemente positivo.
3. Síntomas asociados a disfunción del tronco cerebral (25%).  
Generalmente se presenta disartria, diplopía, disfagia o vértigo. En la exploración física es muy frecuente el hallazgo de nistagmo horizontal, vertical, o rotatorio o retráctil; la oftalmoplejía internuclear, si se presenta

en un paciente joven, de manera bilateral, es un hallazgo casi patognomónico de esclerosis múltiple.

4. Los síntomas visuales (20%). Las alteraciones visuales por afección del nervio o el quiasma óptico, son generalmente características de comienzo. Lo más común es un escotoma central y disminución de la agudeza visual, en el episodio agudo puede haber fondo de ojo normal (neuritis retrobulbar) ó edema de papila (papilitis) y puede apreciarse disminución del reflejo pupilar ó el signo de Marcus Gunn (iluminar ojo sano con contracción pupilar bilateral, y al hacerlo en el ojo enfermo, éste se dilata, indicando una afección aferente)

Luego de unas semanas es frecuente el hallazgo de palidez de papila, lo que indica atrofia del nervio óptico.

5. Afección de cerebelo (10-20%). Puede manifestarse con disartria cerebelosa (lenguaje escandido), incoordinación motora de los miembros o del tronco ó inestabilidad de la marcha, a la exploración física se encuentra generalmente temblor de intensión, dismetría, disdiadococinesia, y Romberg positivo.

Las manifestaciones anteriores son las que generalmente se asocian a la forma típica de manifestación del cuadro, cuando éste inicia, sin embargo durante el curso de la enfermedad, las manifestaciones varían en su frecuencia, siendo lo más frecuente la aparición de manifestaciones motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosos (75%)

Hay algunas otras manifestaciones de esclerosis múltiple, relacionadas más que a una afección específica del sistema nervioso central, a afección secundaria o como consecuencia de la progresión de la enfermedad, y en orden de frecuencia son:

- Trastornos esfinterianos (90%). Algún tipo de síntoma de disfunción esfinteriana

- Fatiga (76%). Muy exacerbada por el calor, lo que hace la diferencia con sujetos sanos.
- Trastornos afectivos (75%). Generalmente depresión o rara vez euforia.
- Alteraciones sexuales (70%). Alteraciones de la libido, anorgasmia, disfunción eréctil, alteraciones de lubricación, etc.
- Neuritis óptica (40-70%). Con dolor y pérdida de la visión, con recuperación posteriormente. (2 meses comúnmente)
- Trastornos cognitivos (40-70%). Afectando principalmente memoria, atención, fluencia verbal, razonamiento conceptual, percepción espacial, principalmente.
- Dolor (50%). Con aparición de neuralgia de trigémino, convulsiones tónicas dolorosas, disestesias dolorosas
- Signo de Lhermitte (20-40%) Sensación de calambre descendiendo por la espalda hasta los miembros inferiores, luego de flexión del cuello

La esclerosis múltiple en su variedad clínica remitente recurrente, representa del 80 al 85% de los casos de esclerosis múltiple y las características clínicas van de acuerdo a la región anatómica afectada

De manera primaria, las manifestaciones clínicas se relacionan a falla en la conducción de las fibras nerviosas, debido a la temperatura elevada (asociada generalmente a fiebre, actividad o incluso al clima).

Por otro lado algunas de estas manifestaciones de mayor duración, incluso progresivas son debidas directamente al proceso inflamatorio y desmielinización y a la limitada remielinización, durante un brote.

La explicación electrofisiológica es debido a la disminución de a velocidad de conducción del tracto nervioso afectado, fatiga de las señales de alta velocidad, dispersión temporal del impulso nervioso, bloqueo de la señal en un segmento suficientemente desmielinizado o de un axón severamente lesionado.<sup>25,7,12, 21,23</sup>

## Diagnóstico

La esclerosis múltiple, al igual que muchas enfermedades neurológicas, tienen una base para el diagnóstico primeramente clínica, con algunas otras manifestaciones y hallazgos complementarios, que conjuntan criterios diagnósticos tanto clínicos como de gabinete y laboratorio.

El diagnóstico de esclerosis ha sido retomado en varias ocasiones por Rose y en instancia más reciente por Poser en 1982, hasta el año 2000, cuando se revisaron nuevamente los criterios diagnósticos, lo anterior debido a la necesidad de incluir el estudio de resonancia magnética como parte fundamental de éstos criterios.

De tal modo, los nuevos criterios incluyen tres categorías principales, a saber: posible esclerosis múltiple, esclerosis múltiple y negativo a esclerosis múltiple.

Los nuevos criterios incluyen criterios de resonancia magnética, para establecer daño en espacio y tiempo diferentes, propuestos por Barkhof y modificados por Tintore<sup>7,27</sup>, así como una serie de combinaciones con criterios clínicos, de determinación de bandas oligoclonales y de potenciales evocados. Cuadros 2, 3 y 4.

Los métodos convencionales de resonancia magnética para la detección de esclerosis múltiple incluyen imágenes de médula y cerebro, en fases T1 y T2, así como T1 luego de administración de gadolinio, como medio de reforzamiento de imágenes.

De manera característica las lesiones aparecen como zonas hiperintensas en la fase T2 o hipointensas en fase T1 y de manera característica, muchas de las lesiones pueden desaparecer en la mitad de los casos durante la progresión de la enfermedad.

La técnica FLAIR (fluid attenuated inversion-recovery), basa su principio en la supresión de las señales emitidas por el líquido cefalorraquídeo, dando esto mayor facilidad para la identificación de las lesiones periventriculares.<sup>13,19</sup>

El valor de las bandas oligoclonales es relativo debido al hallazgo de ésta manifestación en algunas otras enfermedades como problemas autoinmunes, o

algunas infecciones del sistema nervioso central, sin embargo su utilidad al conjuntarla con otros estudios complementarios, ayuda en el diagnóstico en más del 90% de los casos.

El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo revela en muchos de los casos, pleocitosis de células mononucleares, generalmente linfocitos activados (5-50 células), proteinorraquia secundaria al aumento de la producción intratecal de inmunoglobulina G, y ésta última traduciendo la manifestación de las bandas oligoclonales por su agregación anormal que no se aprecia en el suero.

Potenciales evocados. Generalmente se toma en cuenta la actividad visual, auditiva y somatosensorial primordialmente para determinar alteraciones en la conducción nerviosa, desafortunadamente, la baja sensibilidad y especificidad de éste tipo de estudios, los relegan a un segundo plano con respecto a los estudios de imagen y de líquido cefalorraquídeo<sup>24,27</sup>.

Los potenciales evocados pierden su valor, en pacientes con enfermedades asociadas a neuritis óptica, así como a las relacionadas con enfermedades de la médula espinal, su utilidad radica en la confirmación de sintomatología vaga para aumentar las posibilidades de corroborar o descartar esclerosis múltiple<sup>27,24,28</sup>

***Nuevos criterios diagnósticos en resonancia magnética, para corroborar diseminación en espacio.***

Tres o cuatro de los siguientes:

- Por lo menos una lesión que refuerza con gadolinio o 9 lesiones en T2 hiperintensas.
- Por lo menos 1 lesión infratentorial
- Por lo menos 1 lesión yuxtacortical
- Por lo menos 3 lesiones periventriculares

Una lesión de la médula puede sustituir cualquier lesión cerebral. Si hay anomalías de inmunoglobulinas en LCR, entonces los criterios abarcan solo dos lesiones típicas por resonancia en T2.

Cuadro 3 Criterios modificados de Barkhof y Tintore para diagnóstico de diseminación en espacio por resonancia magnética

**Nuevos criterios diagnósticos en resonancia magnética para determinación de diseminación en tiempo:**

- Lesión que refuerza con gadolinio demostrada en un rastreo al menos 3 meses después de la aparición de un brote clínico en un sitio diferente del ataque ó
- En ausencia de lesiones que refuerzan con gadolinio en un rastreo a los 3 meses, el seguimiento con un nuevo rastreo 3 meses después, debe mostrar las lesiones que refuerzan con gadolinio o una nueva lesión en T2.

Cuadro 4 Criterios modificados de Barkhof y Tintore para diagnóstico de diseminación en tiempo por resonancia magnética

<b>Nuevos criterios diagnósticos para Esclerosis múltiple.</b>		
<b>Clínicos</b>	<b>Lesiones objetivas</b>	<b>Factores adicionales para diagnóstico</b>
2 o más	2 ó más	-Ninguno, evidencia clínica es suficiente
2 ó más	1	-Diseminación en espacio por IRM ó LCR positivo y 2 ó más lesiones en IRM compatibles con EM ó brote afectando un sitio clínico diferente.
1	2 ó más	-Diseminación en tiempo por IRM ó segundo brote clínico.
1	1	-Diseminación en espacio por IRM ó LCR positivo y 2 ó más lesiones por IRM compatibles con EM
	<b>Monosintomática</b>	Y
0 (progresión desde el inicio)	1	-Diseminación en tiempo por IRM ó segundo ataque clínico -LCR Positivo Y
		-Diseminación en espacio por IRM, evidencia de 9 lesiones cerebrales ó más en T2. ó 2 ó más lesiones medulares ó 4-8 cerebrales y 1 medular ó PEV positivos con 4-8 lesiones en IRM ó PEV positivos con menos de 4 lesiones más una lesión medular Y
		-Diseminación en tiempo por IRM ó progresión Por un año

Cuadro 4 Adaptado de la Sociedad nacional de la esclerosis múltiple 2001, Nuevos Criterios diagnósticos

## Tratamiento

Las bases del tratamiento de la esclerosis múltiple, se relacionan con varios objetivos principales, entre los que debemos tomar en cuenta el manejo propio de la enfermedad, las secuelas de la misma y manejo de los síntomas asociados.<sup>26,27</sup>

Brote se define como la aparición de síntomas neurológico con una duración de más de 24 hrs, sin variaciones en sus manifestaciones y éste varía en su magnitud y manifestaciones según la región afectada.

Un brote de esclerosis múltiple es manejado con dosis altas de esteroides, considerando su trasfondo inmunológico, a base de metilprednisolona a 30 mg/kg/día durante 3-5 días.

Los brotes agudos pueden manifestarse con cualquiera de los componentes del cuadro clínico típico de la enfermedad, desde alteraciones sensitivas, hasta manifestaciones de funciones mentales superiores.

El progreso de la enfermedad puede potencialmente ser enlentecido con 3 medicamentos principales, sin embargo, la forma que de gran manera y de hecho únicamente se ha visto beneficiada, es la forma clínica remitente-recurrente, puesto que el manejo farmacológico, ha repercutido en el número y la intensidad de los brotes de enfermedad.

Esta revisión se enfocará de manera específica en la forma clínica remitente-recurrente por lo anteriormente expuesto y para ésta forma clínica, se utilizan actualmente:

1. Interferón beta 1a
2. Interferón beta 1b
3. Acetato de glatiramero

Al momento actual se utilizan tres tipos de interferón para el manejo de la esclerosis múltiple, variando en su dosificación y vía de administración, a saber: IFN beta 1b, administradote manera subcutánea 1 vez al día, IFN beta 1 a-Rebif, administrado también de manera subcutánea 3 veces por semana y el IFN beta

1 a-Avonex (el más usado en nuestro grupo de pacientes) administrado intramuscular una vez por semana.

Los efectos del interferón, tanto 1a como 1 b, se relacionan con su acción en la expresión de moléculas de adhesión, citocinas inflamatorias, así como en la expresión de moléculas del CMH, disminuyendo su expresión.

Su uso se ha relacionado fuertemente con la disminución de eventos de agudización de la enfermedad.<sup>39,38</sup>

Puede presentar algunos efectos adversos, como son: un cuadro parecido a la coriza, con mal estado general, fiebre leve y sintomatología general, además de inflamación leve del sitio de punción.<sup>35</sup>

Se ha documentado también un estado depresivo el cual aún no tiene una clara relación, ya con el uso mismo del interferón, ó con la enfermedad en sí.

Algunas alteraciones de laboratorio se han relacionado con el uso del interferón y pueden ser principalmente la leucopenia, neutropenia, linfopenia y elevaciones de transaminasas, las cuales generalmente son muy leves y en general no se relacionan con alguna otra manifestación patológica y se asocian, cuando suceden, a la administración subcutánea del fármaco.<sup>33</sup>

Es moderadamente frecuente la aparición de resistencia a los interferones, principalmente al beta 1a debido a la producción de anticuerpos contra el fármaco, lo cual a la larga podría potencialmente disminuir la capacidad de respuesta al mismo<sup>36,37,40</sup>

El acetato de glatiramero es un polipéptido sintético diseñado con el fin de emular a la proteína básica de la mielina, compitiendo por los sitios de unión de las moléculas del HLA clase II.

Se administra a dosis de 20 mg subcutáneos diariamente y puede presentar algunos efectos adversos como enrojecimiento facial, disnea, dolor precordial, palpitaciones, ansiedad en algunos casos.

Es evidente que el buen manejo con estos tres medicamentos cuando se cuenta con los recursos, es básico para mantener un buen control y evitar la recurrencia de brotes.

La prevención de procesos infecciosos, que pudieran complicarse con fiebre o respuesta inflamatoria sistémica, es primordial para evitar, debido a una posible relación, los brotes asociados a éstas elevaciones térmicas y procesos infecciosos.<sup>33,38</sup>

Generalmente el manejo farmacológico de la esclerosis múltiple en su variedad remitente recurrente, puede mejorar hasta cierto punto la evolución y la aparición de secuelas y grados de incapacidad, sin embargo sin garantizar una remisión completa de la enfermedad, debido al índole inmunológico y a la imposibilidad de regular todos los mecanismo que interfieren en la aparición de la enfermedad<sup>31</sup>.

32

El manejo del paciente en base a las secuelas se basa en la rehabilitación y ejercicio físico, con termoterapia, psicoterapia y terapias ocupacionales.<sup>31,32,33,34</sup>

Finalmente el manejo de los síntomas asociados, se relaciona con medicación en base a manifestaciones de síntomas piramidales, extrapiramidales y de distrofias y otros como la fatiga misma, y se puede tomar en cuenta medicamentos, desde anticolinérgicos, beta bloqueadores, amantadita entre otros, con la finalidad de un mejor control sobre las complicaciones asociadas.

El manejo de los brotes agudos o recaídas de esclerosis múltiple, se basa en la administración de glucocorticoides a dosis altas hasta 500 mg o 1 gr al día en pulsos que duran de 3 a 5 días, valorando a cada paciente y desde luego valorando algunas patologías de trasfondo que pudieran potenciarse o agravarse con la administración de esteroides, como procesos infecciosos o incluso la posibilidad de alguna otra enfermedad asociada pero sin relación con la misma esclerosis múltiple.<sup>29,28,30</sup>

Obviamente el manejo de sostén en pacientes con brotes agudos es imperativo además del manejo intrahospitalario, con el estudio de enfermedades concomitantes, así como posibles relaciones del brote con algún proceso mórbido específico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La esclerosis múltiple actualmente ocupa dentro del campo de la neurología una de las principales enfermedades desmielinizantes, con repercusiones tanto en el paciente, como en los familiares de los mismos, así también en la economía familiar y social; si tomamos en cuenta el aumento de las tasas de incidencia de la enfermedad, siendo para México de hasta 12 por 100,000 habitantes; debido a esto, la investigación actual del manejo de la esclerosis múltiple se centra principalmente en medidas farmacológicas que modifiquen el curso de la enfermedad.

La evolución de la esclerosis múltiple puede ser en cinco variables clínicas, siendo la más común, la forma remitente recurrente, para la cual actualmente se propone el uso de interferón beta 1a y beta 1b así como acetato de glatiramero como manejos modificadores de la enfermedad y hacia los cuales se ha encontrado una respuesta favorable en cuanto a la sobrevida así como la modificación y progresión de la enfermedad debido a la acción sobre la frecuencia y la intensidad con que se presentan los llamados brotes de la enfermedad.

La afección y recurrencia de las mismas puede condicionar a largo plazo un mayor deterioro asociado a las regiones neuroanatómicas afectadas, con trastornos que en sus formas más agresivas pueden condicionar incluso la muerte, de manera que el seguimiento para determinar el número y la intensidad de los brotes en los pacientes tratados con interferón beta 1a, así como los posibles factores etiológicos asociados, en éste hospital es de gran interés para tener parámetros de medición acerca de la respuesta al manejo y obviamente a los factores que determinan la respuesta o falta de la misma al tratamiento ya conocido mundialmente.

Actualmente no contamos con un seguimiento de la evolución y recaídas en pacientes afectados por esclerosis múltiple en manejo con interferón beta 1a en éste Hospital con la finalidad de que podamos corroborar la respuesta a éste

manejo y la incidencia de tales recaídas en tales pacientes, así como las causas para la aparición de brotes, condicionando lo anterior un rezago para la identificación de factores causales en la aparición de brotes, efectividad del manejo y desde luego un buen seguimiento del grado de disfuncionalidad asociado a la enfermedad

## JUSTIFICACION

El uso de interferón beta 1 a, 1b y acetato de glatiramero, son los medicamentos actualmente aceptados para el manejo en la modificación de la esclerosis múltiple en su variedad clínica remitente recurrente, es por tal que el seguimiento e identificación de brotes de la enfermedad es de primordial importancia para normar conductas terapéuticas, modificación de manejos establecidos, y determinación de aspectos pronósticos en el paciente afectado por esclerosis múltiple.

Actualmente el hospital 1°. De Octubre, cuenta con la capacidad de distribución de Interferón beta 1a, para todos los pacientes con esclerosis múltiple en variedad remitente recurrente, de modo que, con el fin de determinar la respuesta al mismo así como la frecuencia con que se presentan brotes de la enfermedad y la causa desencadenante de tales recaídas, es necesario un estudio de seguimiento de los pacientes que se encuentran en manejo con Interferón beta 1a, además de proponer algunas modificaciones en el historial clínico y seguimiento a largo plazo de éstos pacientes, con el fin de mejorar el registro de respuesta a nuevos tratamientos e impulsar el uso de algunos otros.

## **OBJETIVOS.**

1. Reportar el número de brotes por paciente presentados desde el inicio del uso de interferón desde el inicio de su uso hasta abril del 2005
2. Determinar las posibles causas asociadas a la aparición de recaídas de Esclerosis Múltiple
3. Determinar la respuesta de los pacientes del servicio de neurología a interferón beta 1a
4. Reportar el número de pacientes en manejo con interferón beta 1a en el servicio de neurología.
5. Reportar el momento e indicación del uso de interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple del servicio de neurología.
6. Reportar eventos adversos asociados al uso de interferón
7. Reportar manejo de brotes durante la vigilancia de pacientes en manejo con Interferón

## **MATERIAL Y METODOS**

Se propuso un estudio retrospectivo, observacional de pacientes afectados por esclerosis múltiple en su variedad clínica recurrente remitente, en manejo con interferón beta en el servicio de neurología.

Se obtuvieron los datos a partir de los expedientes que contaran con los criterios de inclusión para el análisis de los resultados de manera fidedigna, y se ingresó toda la base de datos en un formato de Excel para su posterior análisis estadístico.

Se tomaron en cuenta únicamente a pacientes con la variedad clínica remitente recurrente de más de 18 años y sin evolución hacia la forma progresiva secundaria, debido a que la literatura apoya el hecho de que ésta es la única forma que muestra una buena respuesta en cuanto a la evolución y al pronóstico del paciente afectado.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con esclerosis múltiple variedad clínica remitente-recurrente
3. Expediente clínico completo:
  - a. Derechohabiente del ISSSTE
  - b. Reportes que corroboren el diagnóstico de Esclerosis múltiple según Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple
  - c. Reporte de manejo esclerosis múltiple
  - d. Fecha y dosificación de Interferón beta 1<sup>a</sup>
  - e. Reporte de internamiento debido a brote de la enfermedad
  - f. Reporte de características clínicas de brote
  - g. Seguimiento intra y extrahospitalario.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

1. Manejo en otra institución
1. Desarrollo de alergia o reacciones adversas severas al Interferón
2. No contar con estudios de diagnóstico para cumplir criterios

## DEFINICION DE VARIABLES.

Variable	Tipo	Escala
EM	Cualitativa	Nominal
Edad de diagnostico	Cuantitativo	Continua
Sexo	Cualitativo	Nominal
Brote	Cualitativo	Nominal
Criterio diagnóstico	Cualitativo	Nominal
Brote sensitivo	Cualitativo	Nominal
Brote motor	Cualitativo	Nominal
Brote cerebeloso	Cualitativo	Nominal
Brote en funciones superiores	Cualitativo	Nominal
Brote con disautonomias	Cualitativo	Nominal
Efectos adversos	Cualitativo	Nominal
Manejo de brote	Cualitativo	Nominal
Secuelas de brote	Cualitativo	nominal

## **DEFINICIONES OPERACIONALES.**

1. Esclerosis múltiple: enfermedad desmielinizante, con manifestaciones neurológicas, corroborada por resonancia magnética nuclear, bandas oligoclonales, potenciales evocados
2. Variedad Remitente recurrente: Variedad caracterizada por aparición de brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten en el tiempo.
3. Brote: ocurrencia de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración, no asociados a alguna otra patología neurológica.
4. Respuesta favorable: Extensión de los periodos de tiempo entre los cuales el paciente se encuentra asintomático o sin mayor deterioro neurológico asociado a la esclerosis múltiple que el ya conocido.
5. Efectos adversos farmacológicos: cualquier efecto secundario indeseable pero potencialmente esperado por el uso de interferón beta 1a.
6. Secuelas: cualquier disfunción asociada a la progresión de la enfermedad, en cualquiera de sus variedades, sensitiva, motora, en funciones mentales superiores, cerebelosa y/o disautonomias.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizaron estadísticas descriptivas y de tendencia central para las variables sociodemográficas, posteriormente análisis univariado para cada factor de riesgo para recaída con alfa de 0.05

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido desde el inicio del manejo con interferón beta 1a, hasta abril de 2005, se registró un total de 22 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para éste estudio.

La edad promedio en éstos pacientes fue de  $37.6 \pm 10.6$  años, edad similar a la indicada por los datos epidemiológicos registrados a nivel mundial.

Las características basales del grupo de pacientes aparecen en el cuadro 1

El registro de los pacientes con esclerosis múltiple estuvo bien documentado por la práctica de los estudios que cumplen con los criterios diagnósticos para ésta.

Las bases del diagnóstico en todos los casos fueron bien documentados en base a los criterios clínicos ya establecidos además de los criterios paraclínicos, todos los cuales se cumplieron, en base a resonancia magnética, potenciales evocados en sus diferentes modalidades o en la determinación de bandas oligoclonales, además, por supuesto de las manifestaciones clínicas.

En general el lapso comprendido entre la fecha de diagnóstico y el inicio del interferón fue breve y en promedio no rebasó los 3 meses

En el grupo de pacientes estudiado se encontró una mayor incidencia de la enfermedad en mujeres jóvenes siendo el total de las mujeres de 15 representando un 68.2%, mientras que el grupo de hombres fue de 7 paciente siendo un 31.8% del total de la población estudiada, lo anterior ha sido ampliamente demostrado aunque aún las causas de una preferencia por el sexo femenino aún no están totalmente esclarecidas.

La incidencia de brotes en la variedad remitente recurrente ocurrió en 3 pacientes representando un 13.63% del total de la población sin encontrar un factor desencadenante, aunque en un caso se encontró que había sucedido la suspensión del medicamento por embarazo, sin embargo otros casos en los que

hubo suspensión del medicamento no apareció ninguna recaída, tal vez se relacionó con algún otro de los factores estudiados y sugeridos por la literatura como factor desencadenante.

Los tipos de brote que se presentaron van de acuerdo a los reportes de la literatura, siendo brote motor en los 3 casos afectados representando un 13.62% del total de la población, brote sensitivo en 2 casos, siendo un 9.08% del grupo en estudio y brote cerebeloso en un caso, lo que significa un 4.54% del total, no hubo otro tipo de manifestaciones en los casos afectados con brotes de esclerosis múltiple. El sexo más frecuentemente estuvo concordante con los reportes de la literatura mundial, siendo el femenino en todos los casos el afectado.

En todos los casos registrados de brotes no es posible la documentación exacta, acerca de cuales fueron o cuales pudieron haber sido las causas asociadas a la aparición de los brotes y llama la atención, que la suspensión del medicamento no influyó, al menos no lo demostró de manera directa, en éste grupo de pacientes, para la aparición de brotes de esclerosis múltiple.

La dosificación de el interferón no tuvo una repercusión directa de acuerdo al análisis estadístico sobre la aparición de brotes y comparando con el resto del grupo de estudio no hubo una diferencia significativa como para concluir una relación directa al menos en éstos casos entre la dosificación y aparición de brotes; es necesario un grupo de estudio mayor para relacionarlo de manera mas directa.

El manejo de los brotes de esclerosis múltiple fue de acuerdo a los registros y guías de manejo, a base de glucocorticoide a dosis de 500 mg hasta 1 gr al día por 3 a 5 días, encontrando en todos los pacientes tratados, una respuesta favorable

En el grupo de pacientes en estudio solamente 2 (9.08% del total) presentaron efectos adversos asociados a la administración del interferón, que no motivo la suspensión del medicamento, únicamente recibieron manejo sintomático para el malestar asociado, es de resaltar el hecho de que ninguna de las otras

alteraciones asociadas al uso del interferón como alteraciones hematológicas y/o hepáticas, fueron encontradas en éste grupo de pacientes.

En 1 caso (4.54% del total), fue posible advertir la presencia de secuelas, las cuales actualmente incapacitan al paciente para el desarrollo de sus actividades cotidianas, de acuerdo a la escala de Krutzke, escala no incluida en éste estudio; habría que descartar durante el seguimiento de éste paciente la evolución hacia una forma progresiva secundaria, la cual se puede presentar hasta en un 50% de los casos de variedad remitente-recurrente.

Sería adecuado durante el interrogatorio del paciente con esclerosis múltiple, el hacerlo de manera dirigida hacia posibles factores asociados a brotes, en base a lo comentado anteriormente con la finalidad de poder tener una relación coherente acerca de posibles factores relacionados con la aparición de brotes.

## CONCLUSIONES.

En el presente estudio se pudo corroborar la predisposición por factores aún no bien establecidos por el sexo femenino de la enfermedad y en edades entre los 30-40 años.

Es importante señalar que para corroborar de manera más categórica las conclusiones que a continuación se presentan, es necesaria una muestra mayor. Se corroboró la importancia del uso del interferón y el hecho de que la continuidad del tratamiento puede ofrecer al paciente una buena opción para la prevención de brotes, puesto que en éste estudio solamente hubo 3 casos de brotes con características epidemiológicas similares a las reportadas en la literatura general.

De lo anterior se desprende la utilidad del estudio para confirmar que el uso continuo de manera indefinida del interferón repercute definitivamente en la evolución natural de la enfermedad.

Durante la realización del estudio llamó la atención la falta e importancia que se dá a la investigación acerca de algún posible factor desencadenante del brote ya que durante los interrogatorios se omiten las cuestiones sugeridas como desencadenantes en ésta situación clínica, de modo que un mayor énfasis en ésta sección de la historia clínica es evidentemente importante con fines de relación causa-efecto.

El uso de interferón en éste grupo de pacientes no representó un riesgo para el desarrollo de efectos indeseables del medicamento ya que los estudios séricos de función hepática así como biometría hemática no arrojaron alteraciones, siendo esto compatible con lo que la literatura reporta como una incidencia sumamente baja de síntomas hematológicos o hepáticos y que en ésta muestra pequeña de pacientes no representaría un valor estadístico significativo pero por lo menos es representativo de las conclusiones antes dichas. Solamente en dos pacientes mostró un efecto leve que no requirió la suspensión del medicamento, y se manifestó como malestar general y sensación de cansancio y otros

igualmente inespecíficos y en éstos casos salta a la vista la pregunta de si esta relación no es propia de la enfermedad en sí, la cual puede presentar dentro de su evolución natural tal sintomatología, o de verdad se trata de un efecto adverso del interferón.

Finalmente Habrá que comentar que la incidencia de brotes de esclerosis múltiple en éste grupo de pacientes se comporta como lo ha reportado la literatura general con una estabilidad que se pierde luego de algunos meses de enfermedad y es variable a lo largo de el curso de la misma, sin poder determinar claramente los factores que se asocian a la aparición de los mismos y que el uso del interferón puede disminuir la incidencia de los brotes, sin significar esto una remisión ó curación de la enfermedad.

Dentro de los resultados llamó la atención el hecho de encontrar una relación incierta en cuanto a la relación de dosis y aparición de los efectos adversos, sin embargo habrá que ampliar la población en estudio para determinar la manera en que estas variables se comportan para influir en la evolución de la enfermedad.

Con el presente estudio se corroboraron los datos epidemiológicos así como la evolución de la enfermedad relacionada con el uso de interferón dentro de la variedad clínica remitente recurrente y también corroboró la seguridad con la cual es posible manejar el interferón en éste tipo de pacientes.

Es interesante el pensar que dentro del contexto de la fisiopatología de la esclerosis múltiple al intervenir los mediadores inflamatorios, se podría tal vez proponer el uso de las nuevas terapias bloqueadoras de FNT alfa o interleucinas, las cuales tienen un papel importante en la aparición de la enfermedad, sin embargo aún no se han propuesto hasta el momento estudios con éstos fines debido a la variedad de mediadores de la inflamación y a que ésta enfermedad en general se presenta luego de influencias diversas.

**Cuadro 1. Características basales de la población de acuerdo al género**

	Femenino (n=15)	Masculino (n=7)	Total (n=22)	p
Edad	34.8±9.89 años	43.5±10.09 años	37.6±10.6 años	
Brote	3 (13.63%)	0	3 (13.63%)	0.523
Causa de brote	0	0	0	0
Brote motor	3 (13.63%)	0	3 (13.63%)	0.65
Brote sensitivo	2 (9.09%)	0	2 (9.09%)	0.59
Brote con disautonomía	0	0	0	0
Brote cerebeloso	1 (4.54%)	0	1 (4.54%)	1
Brote FMS	0	0	0	0
Secuelas brote	1 (4.54%)	0	1 (4.54%)	1

## BIBLIOGRAFIA

1. O. Fernández Fernández y V.E. Fernández Fernández. Esclerosis múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Historia natural. Pronóstico. Servicio de neurología. Hospital regional Universitario Carlos Haya, 2003 Málaga, pps 5185-5194
2. Martino G, Immunopathogenesis of multiple sclerosis, the role of T cells. *Current opinion in neurology*, 1999, vol 12, pp 309-21
3. Ferguson B, Axonal damage in acute multiple sclerosis, *Brain*, 1997 vol 120, pp 323-57.
4. Richard A. Rudick, M.D., Jeffrey A Cohen, M.D. Bianca Weinstock-Guttman, M.D. Management of multiple sclerosis, *The new England Journal of Medicine* November 27 1997, pps 1604-1611
5. Kurtzke JE. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward aetiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci* 2000; 21: 383-403.
6. Landtblom A-M, Riise T, Boiko A, Söderfeldt B. Distribution of multiple sclerosis in Sweden based on mortality and disability compensation statistics. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 167-179.
7. Kathleen Hawker, M.D. Elliot Frohman, M.D., Multiple sclerosis, primary care clinics in office practice, 2004, pps 201-226
8. Stephen L Hauser, Douglas S Goodin, Multiple sclerosis and other demyelinating diseases, *Harrison* 16th edition, pps 2461-2470
9. Goetz, Multiple sclerosis, *Textbook of clinical Neurology* 2nd edition, 2003 pps 1062-1067
10. Robertson NP, Fraser M, Deans J, et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119:449-55.
11. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003;100:12877-82
12. Noseworthy JH, Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis, *Nature* 1999, vol 399, A 40-7

13. Risch N. Corrections to linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am J Hum Genet* 1992;51:673-5
14. Jorge R Oksenberg PhD, Stephen L Hauser, Genetics of multiple sclerosis, *Neurology Clinics* 2005 pps 61-75
15. Orhun H. Kantarci, M.D. Brian G Weinshenker, M.D., Natural History of multiple sclerosis, *Neurologic clinics*, 2005, pps 17-38
16. A Boiko, M.D., G Vorobeychik, M.D., early onset multiple sclerosis, *Neurology* 2002,vol 59, pps 1006-1010
17. Ruth Ann Marrie, enviromental risk factor in multiple sclerosis aetiology, *The Lancet, Neurology*, vol 3 December 2004, pps709-717
18. Noseworthy, Multiple sclerosis, *The New england journal of Medicine*, Sept 28 2000, vol 343 no. 13
19. John W Peterson, PhD, Bruce D Trapp PhD, Neuropathobiology of multiple Sclerosis, *Neurologic clinics*, 2005, pps 107-129
20. Fred D Liblin, MD, Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis, *neurologic clinics* 2005 pps 1-15
21. Loren A Rolak, The diagnosis of multiple sclerosis, *neurologic clinics*, feb 1996, no. 1 vol 14
22. Alastair Compston, Alasdair Coles Multiple sclerosis, *Lancet* 2002, No. 359, pps 1221-31
23. Harmut Wekerle, M.D. And Reinhard Hohfield, M.D., Molecular mimicry in Multiple sclerosis, *The New england Journal of Medicine*, july 10 2003, no.349 pp 2.
24. Gary S Gronseth, Usefulness for Evoked Potencial in diagnosis of suspected multiple sclerosis *American Academy of neurology* febrero 26 2000
25. Thomas F Scott, M.D., Carol J. Schramke PhD. Short term prognosis in early relapsing-remiting multiple sclerosis, *neurology* no. 55 September 2000 pp 690-95
26. O Fernández, Base racional para nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple *Revista de Neurología*, 2000, vol 30, pps 1257-1264

27. Rohit Bakshi, The use of magnetic resonance imaging in diagnosis and long term management of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, vol 63 P 7
28. Heidi Crayton, A Multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis, *Neurology*, dec 2004 vol 63 S5;12.
29. Andersson PB, Glucocorticosteroids therapy for multiple sclerosis: a critical review, *J neurological science*, 1998, vol 160, pps 16-25
30. William H Stuart, Selecting a disease modifying agent as platform therapy in the long term management of multiple sclerosis, *Neurology*, dic 2004, S5;19
31. William H Stuart, concomitant therapy for multiple sclerosis, *Neurology*, dic 2004, S5; 28.
32. Annete Langer Gould, Strategies for managing the side effects of treatment of multiple sclerosis, *Neurology*, dic 2004, vol 63 S5;35
33. Timothy K Vartanian, neutralizing antibodies to disease modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* dic 2004, vol 63, S 5;42
34. Schellekens H, Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects, *Clin Ther* 2002; 24 pp 1720-1740
35. Rudick RA, Incidence and significance of neutralizing antibodies to Interferon beta 1a in multiple sclerosis, *Neurology* 1998 pp 1266-1272
36. PRISMS (prevention of relapses and disability by interferon beta 1a subcutaneously in Multiple sclerosis) study group, University of British Columbia analysis group *Neurology* 2001, vol 56, pp 1628-1636
37. Malucchi, Neutralizing antibodies reduce the efficacy of interferon beta 1a during treatment of multiple sclerosis, *Neurology*, 2004, vol 62, pp 2031-2037
38. Frank JA, Interferon beta 1a slows progression of atrophy in RRMS, three year follow up, *Neurology* 2004, vol 62 pp 719-25
39. Perini, The clinical impact of interferon beta antibodies in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Neurology*, 2004, vol 251, pp 305-209.
40. Goelz SE, persistence of neutralizing antibodies to IFN beta over 6 years of treatment is dependent on titer and IFNbeta product, *Neurology* 2004, vol 62 S5