

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**“ESTUDIO PARA DETERMINAR LA FRECUENCIA DEL ANTECEDENTE DEL
VIRUS VARICELA ZOSTER Y VACUNACIÓN EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEURÓLOGA

PRESENTA

DRA. MAYELA DE JESÚS RODRÍGUEZ VIOLANTE

TUTOR

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ

COAUTORES

DR. JULIO SOTELO MORALES

DRA. GRACIELA ORDOÑEZ



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.

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS

SUBDIRECCIÓN DE NEUROLOGÍA

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ

TUTOR

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Héctor y Estela por ser mi apoyo incondicional y por dejarme la mejor herencia que hay: la familia...

A mi esposo Amin por impulsarme siempre, por creer en nosotros y ser mi compañero incondicional....

A mi hermana Martha por ser un ejemplo constante en mi vida.....

A Armando por ser un gran motivo para esforzarme y sonreír.....

A mis grandes amigas Nayeli, Natalia y Verónica por el largo camino recorrido hasta ahora.....

A la Dra. Tere Corona por sus enseñanzas y su amistad.....

Al Dr. Enrique Otero por haber sido un gran maestro y amigo durante los años que tuve la fortuna de tenerlo.....

A los Drs Mario López, Roberto García Navarrete y Rodrigo Patiño por aportar sus grandes conocimientos a este trabajo.....

Gracias a todos por hacer realidad este trabajo.....

INDICE

- I. Antecedentes
 - a. Generalidades
 - b. Epidemiología
 - c. Fisiopatología
 - d. Cuadro clínico
 - e. Diagnóstico
 - i. Diagnóstico clínico
 - ii. Diagnóstico por neuroimagen
 - f. Tratamiento
- II. Esclerosis Múltiple y Varicela
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Material y Métodos
 - a. Población y tamaño de la muestra
 - b. Criterios de Inclusión
 - c. Criterios de Exclusión
 - d. Diseño
 - e. Metodología
 - f. Análisis Estadístico
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Tablas
- X. Anexos
- XI. Bibliografía

I. ANTECEDENTES

INDICE

- I. Antecedentes
 - a. Generalidades
 - b. Epidemiología
 - c. Fisiopatología
 - d. Cuadro clínico
 - e. Diagnóstico
 - i. Diagnóstico clínico
 - ii. Diagnóstico por neuroimagen
 - f. Tratamiento
- II. Esclerosis Múltiple y Varicela
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Material y Métodos
 - a. Población y tamaño de la muestra
 - b. Criterios de Inclusión
 - c. Criterios de Exclusión
 - d. Diseño
 - e. Metodología
 - f. Análisis Estadístico
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Tablas
- X. Anexos
- XI. Bibliografía

I. ANTECEDENTES

Esclerosis Múltiple

Epidemiología

Desde la década de los ochentas por los estudios realizados por Kurtzke, se estableció una prevalencia elevada de la enfermedad en las latitudes al norte del ecuador donde se ha reportado por arriba de 80 casos por cada 100,000 habitantes e incluso se ha llegado a reportar alrededor de 300 casos por cada 100,000 habitantes. Por otro lado se ha estimado una prevalencia de 5 casos por cada 100,000 habitantes en África, Asia y Sudamérica.

Según Kurtzke se pueden considerar tres zonas de riesgo en base a la prevalencia:

Zona de alto riesgo: Con una prevalencia igual o mayor de 30 casos por cada 100,000 habitantes. Esta comprendida entre las latitudes 43° – 65° de latitud norte (incluyendo poblaciones de norte de Europa y EEUU y Canadá) y entre 33° - 44° latitud sur (incluyendo poblaciones de Australia y Nueva Zelanda)

Zona de riesgo medio: Con una prevalencia de entre 5 a 29 casos por cada 100,000 habitantes y corresponde sureste de Estados Unidos, sur de Europa y zona meridional de Australia.

Zona de bajo riesgo: Con una prevalencia menor a 5 casos por cada 100,000 habitantes.

Sin embargo se ha observado un aumento en los últimos años en otras latitudes como en Latinoamérica y países orientales.

En México se ha estudiado el incremento de la esclerosis múltiple desde 1970 cuando Alter y Olivares reportaron una prevalencia de 1.6 casos por cada 100,000 habitantes siendo una de las tasas mas bajas del mundo. Otros autores, incluyendo a Velázquez y colaboradores en 2003, han reportado prevalencias en un rango de entre 1.5 y 13 casos por cada 100,000 habitantes. Desafortunadamente existe un número muy reducido de estudios epidemiológicos en población mexicana destacando una carencia de estudios con pacientes con acceso médico a instituciones del estado en conjunto con población abierta.

Actualmente Corona y Román han descrito un aumento de la prevalencia en latino América y México a pesar de ser consideradas antes áreas de bajo riesgo faltando aún realizar mas estudios de la historia natural y epidemiología para conocer la causa de este aumento.

Se han desarrollado hasta el momento diversas teorías para explicar la etiología de la EM, dentro de las que se encuentran la teoría ambiental, teoría genética y la teoría viral que desarrollaremos ampliamente durante este capítulo.

Teoría ambiental:

Entre los factores que apoyan esta teoría se incluye la prevalencia variable de la enfermedad, así como que los inmigrantes tienden a presentar la prevalencia de la esclerosis múltiple de los países adoptivos, especialmente si esto ocurre antes de los 15 años con un periodo mínimo de exposición de 2 años y de latencia de 18 a 19 años.

Teoría genética:

Se ha observado grupos étnicos especialmente vulnerables y otros resistentes. La raza caucásica tiene una mayor prevalencia a diferencia de otros grupos. La concordancia entre gemelos monocigóticos es de 6 a 10 veces mayor que en los dicigóticos y se ha observado HLA relacionados con la enfermedad, se ha comprobado la relación positiva del HLA DR15-DQ6 y DR13-DQ7 en diferentes grupos étnicos. En México se ha establecido una relación con el DRw6 y el subtipo DRw13. Otros datos como el mayor riesgo de los familiares de los pacientes con EM es de hasta 10 a 50 veces más que en la población general, por lo que un pariente en primer grado tiene un riesgo del 2 al 5%.

Teoría viral:

Los posibles mecanismos por los cuales se considera la existencia de una relación causal entre los virus y el desarrollo de esclerosis múltiple se han estudiado tanto en modelos animales como humanos y se ha descrito la capacidad de estos para inducir desmielinización por medio de mimetismo molecular entre antígenos víricos y mielina, activación inmune por efecto inflamatorio indirecto, estimulación de linfocitos T

citotóxicos por antígenos víricos y por permeabilización de la barrera hematoencefálica a linfocitos activados.

Fisiopatología

La placa desmielinizante de la EM es una lesión de color gris rosáceo, bien delimitada, caracterizada por inflamación, desmielinización y gliosis. Las placas suelen ser múltiples, asimétricas, localizadas en la sustancia blanca profunda cerca de los ventrículos laterales, el cuerpo calloso y la profundidad de la región periacueductal, nervios y vías ópticas y médula espinal..

La lesión tisular que origina la formación de placas es producto de una respuesta inmunitaria anormal a uno o mas antígenos de mielina. El fenómeno inicial de la formación de la placa puede ser la presencia de inflamación consecutiva a una alteración en la barrera hematoencefálica. La lesión aguda de la placa consiste en infiltración perivascular y parenquimatosa por células mononucleares con destrucción de la mielina al parecer todo esto mediado por células B. Las placas inactivas están hipocelulares sin evidencia de destrucción de la mielina, caracterizadas predominantemente por gliosis fibrilar y densidad axonal y de los oligodendrocitos disminuida los cuáles inclusive pueden estar ausentes.

El principal efecto fisiológico del fenómeno de desmielinización es la limitación de la conducción del impulso eléctrico de manera saltatoria desde un nodo de Ranvier donde los canales de Na⁺ se encuentran concentrados. Cuando la inflamación disminuye ocurre remielinización pero en forma rudimentaria.

La remielinización esta presente en ambos estadios de la enfermedad tanto crónico como agudo sin embargo en algunas lesiones crónicas la remielinización es incompleta.

Se ha estudiado las lesiones de la EM en su grado de preservación de oligodendrocitos en las lesiones activas demostrando dos grupos principales (Lucchinetti 1999):

Grupo I: Los oligodendrocitos están reducidos durante los estados activos de la destrucción de la mielina pero reaparecen en las áreas inactivas o remielinizadas.

Grupo II: Destrucción extensa de los oligodendrocitos en sitios de desmielinización activa y ausencia de la célula progenitora en placas inactivas, por lo que la remielinización esta prácticamente ausente.

Esta heterogeneidad en la destrucción de los oligodendrocitos en lesiones activas sugiere que la mielina, los oligodendrocitos maduros y posiblemente los progenitores de los oligodendrocitos están afectados de forma distinta en los diferentes tipos de EM. Lo que sugiere mecanismos distintos de daño a la mielina y/o oligodendrocito en los pacientes con EM.

La enfermedad inicia cuando el sistema inmune en particular las células T (CD8 y CD4) y unas cuantos linfocitos B y células plasmáticas son activadas y adquieren la capacidad de expandirse clonalmente y producir diversas citoquinas e incrementar la expresión de las moléculas de adhesión en su superficie y las integrinas presentes en la superficie endotelial de los vasos sanguíneos. Esto permite a los linfocitos T adherirse a las células endoteliales de los vasos sanguíneos que expresan los contra-receptores adecuados, atravesar la BHE; además existe atracción de otras células inmunes y proteínas inflamatorias. Ya en el SNC los antígenos son presentados a los Linfocitos T activados, los cuales reconocen el antígeno específico unido al CMH presente en astrocitos o células de la microglia disparando la cascada inmunológica liberando citoquinas. La respuesta inflamatoria se ha dividido en 2 grupos: (Romagnani 1997)

- Th1 linfocitos que producen citoquinas proinflamatorias como Interleucina 2 (IL2), interferón gamma ($IFN\gamma$) y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$)
- Th2 los linfocitos secretan citoquinas anti inflamatorias como interleucina 4, 5, 6, 10 y 13.

La reacción inflamatoria en las lesiones de EM esta asociada con una regulación a la alta de la variedad de citoquinas Th1.

En el SNC las citoquinas proinflamatorias, activan a macrófagos residentes y hematógenos. El reclutamiento y atracción de estas células ocurre a través de vías de integrinas y quemoquinas, lo que contribuye a la lesión celular y desmielinización. Tras la formación de un complejo trimolecular (Receptor de células T, péptido antigénico y CMH) en conjunto con las moléculas coestimuladoras apropiadas; los linfocitos T son activados y secretan varias citoquinas. Estas citoquinas pueden causar que las células inmunológicas circundantes y la glía produzcan quemoquinas las cuales son sustancias quemoatrayentes que llevan al reclutamiento de células inmunes adicionales hacia el SNC y con ello amplifica la respuesta inflamatoria.

En estudios neuropatológicos Lucchinetti (2000) y Lassmann (2001), describieron una gran heterogeneidad en los patrones inmunopatológicos de las lesiones activas de la EM; es interesante comentar que a pesar de que los patrones diferían entre pacientes, las lesiones en un mismo paciente eran idénticas. A pesar de que todas las lesiones activas cursan con un proceso inflamatorio compuesto principalmente de linfocitos T y macrófagos; se pueden establecer cuatro patrones dominantes de acuerdo a la geografía de la placa, extensión y patrón de la patología oligodendrocítica, evidencia de depósito de inmunoglobulinas y activación de complemento así como del patrón de pérdida de proteína de mielina. Actualmente se ha observado que los diferentes patrones patológicos tienen relaciones con distintas presentaciones clínicas lo que llevaría a distintos tipos de tratamiento, así como también se ha observado una relación importante con la respuesta terapéutica.

Manifestaciones clínicas

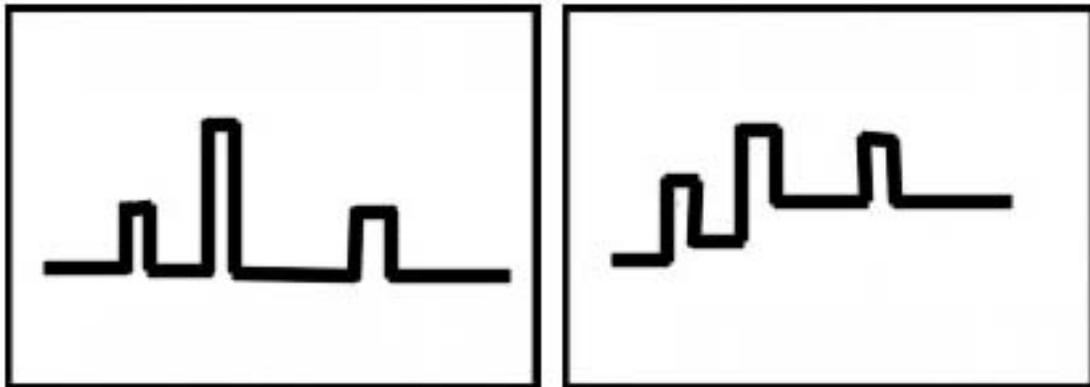
Las manifestaciones clínicas de la Esclerosis múltiple pueden ser de cualquier tipo siendo las mas frecuentes las siguientes:

- Motoras
 - Incluyen debilidad, espasticidad y ataxia.
 - Generalmente va acompañada de hiperreflexia y espasticidad así como alteración en los reflejos abdomino cutáneos y Babinski.

- Raramente se acompaña de atrofia y esto es presuntamente por lesiones del asta anterior
- Síntomas somatosensoriales
 - Puede causar pérdida de la sensibilidad en cualquiera de sus modalidades
 - Se ha reportado que es el primer síntoma en el 43% de los pacientes.
- Síntomas visuales
 - Neuritis óptica dolorosa unilateral con escotoma central
 - NO el riesgo para desarrollar EM después de 10 años fue del 38%
 - Uveitis 1%
 - Diplopia es el síntoma mas común (OIN)
- Otros Nervios Craneales
 - Pérdida del gusto, debilidad facial, hipoacusia, vértigo.
 - Disartria
 - Alteraciones bulbares

Esclerosis Múltiple Brote Remisión (EMBR)

Es la forma mas frecuente de la enfermedad, reportada en un 80% de los casos y se caracteriza por alternar brotes con remisiones. Los elementos que componen este subtipo incluyen las alteraciones neurológicas objetivamente probables con una duración mayor de 24 horas y que no se asocien con fiebre (brote), seguido de una recuperación variable con un curso estable entre estos ataques. Estos pacientes pueden presentar discapacidad debido a una recuperación incompleta de los brotes, sin embargo no debe de confundirse con las formas progresivas de la enfermedad.



Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)

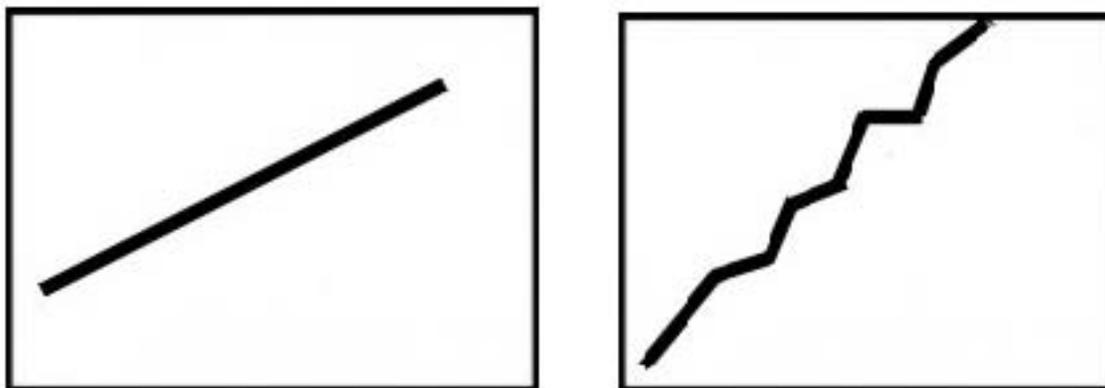
Se trata de un grupo pequeño de pacientes con un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad. A partir de 1996 se clasificó a la EMPP dentro de la misma categoría que la EMSP, siendo denominadas como esclerosis múltiple progresivas. Actualmente se ha establecido claramente este término con una definición consistente. Es una enfermedad progresiva desde el inicio con mesetas ocasionales y mejorías discretas temporales. La frecuencia de este tipo de EM varía entre un 9% a un 37% de acuerdo a diversos estudios. Sus características clínicas incluyen una mayor prevalencia en personas del género masculino que femenino, así mismo se presenta a edades mayores. La presentación más común es la paraparesia espástica la cual se encuentra hasta en un 83%, le sigue en frecuencia con un 17% los síndromes cerebelosos progresivos, hemiplejía (8%), manifestaciones visuales (1%), manifestaciones de tallo (1%) y cognitivas (1%).

La historia natural de este tipo de EM se distingue por un deterioro más rápido que en los otros tipos de EM con un EDSS promedio de 6 a 8. Weinshenker *et al* han descrito la asociación de este subtipo con el haplotipo DR4, sin embargo aún se requieren mayores estudios para documentar definitivamente esta asociación.

Dentro de las alteraciones inmunológicas que caracterizan a la EMPP se tiene un aumento de la síntesis de IgG intratecal y positividad de las bandas oligoclonales en un 80 a 94%. También se ha observado aumento en los títulos de autoanticuerpos contra proteína básica de la mielina y menos común contra la proteína proteolípídica.

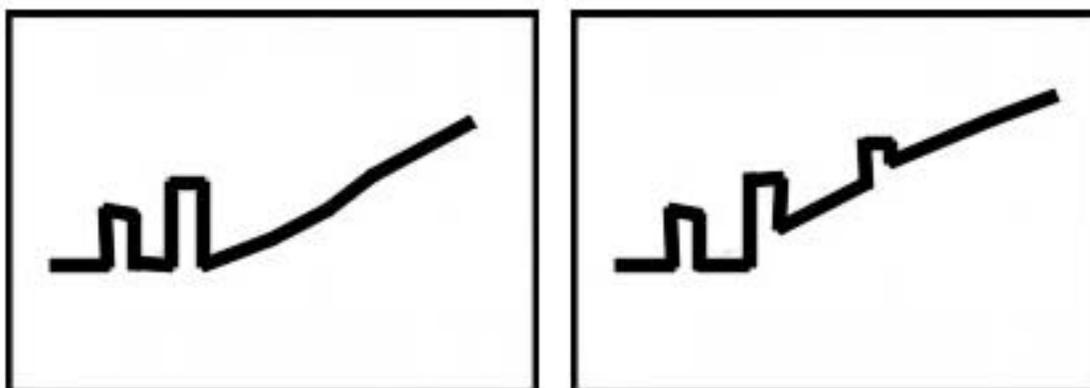
Las consideraciones que se han hecho con respecto a la fisiopatología están en relación a lo descrito por Lucchinetti *et al*, observando a un subgrupo de pacientes con EMPP en el Patrón IV .

En cuanto a la IRM se ha descrito en diversos estudios que este subgrupo presenta menos lesiones que en los demás subtipos, con las nuevas técnicas en resonancia magnética se podrán realizar mejores estudios a este respecto.



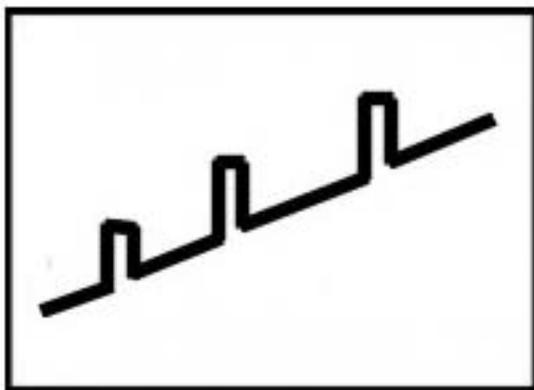
Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)

Esta caracterizada por un inicio de brote remisión seguido por progresión, con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y períodos de meseta. Este subtipo puede ser considerado el desenlace final del subtipo brote remisión; la mayoría de los pacientes que presentan esta forma progresiva iniciaron como brote-remisión por lo que se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes evolucionarán a esta forma progresiva.



EM progresiva recurrente (EMPR)

Se define como una forma con inicio progresivo con recaídas claramente definidas con o sin recuperación y periodos entre recaídas en los que sigue habiendo progresión de forma continua. Esta forma es poco común.



NEUROMIELITIS

Se conoce como síndrome de Devic, y originalmente se le ha reconocido como un síndrome monofásico agudo, con una mielitis severa y una neuritis óptica bilateral de forma simultánea o secuencial. Controversialmente se ha postulado si es un subtipo de EM o un a entidad completamente distinta. Por esta razón fue que decidimos incluir pacientes con esta entidad en nuestro estudio y observar su comportamiento, ya que también se ha observado su comportamiento recurrente.

NEURITIS OPTICA

Sabemos que las enfermedades inflamatorias pueden causar NO sin embargo, la forma mas común es la desmielinización que puede ocurrir de forma aislada o como manifestación de la EM. Generalmente afecta a adultos entre los 20 a 45 años, de forma aguda, monocular y asociado con dolor. La Historia natural incluye un buen pronóstico, con una recuperación

del 95%. Por su alta frecuencia de presentación en la EM y que en la mayoría de nuestros pacientes ha sido recurrente, se tomaron en cuenta estos pacientes para el análisis.

IRM en la Esclerosis Múltiple

Esta técnica permite evidenciar el daño tisular que presentan estos pacientes. La presentación de estas lesiones en RM es en forma de zonas anómalas hipointensas en el parénquima conocidos como “agujeros negros” (T1 black holes). Esta información es relevante para determinar el grado de daño cerebral.

Se ha utilizado para probar la utilidad terapéutica de diferentes fármacos en ensayos clínicos, encontrando cierta correlación entre el volumen de estas lesiones y la progresión de la enfermedad, así como la eficacia del tratamiento probado.

Así mismo se ha tratado de correlacionar las lesiones en RM T1 con el grado de discapacidad (EDSS) y la duración de la enfermedad concluyéndose que en efecto, existe una relación directa entre la presencia de estas lesiones hipointensas y las variables anteriormente señaladas

En estudios en T2 las imágenes resultantes evidencian la “carga lesional”. Se presentan lesiones hiperintensas en sustancia blanca, indicativo del proceso lesional desmielinizante típico de esta patología, realizándose posteriormente una valoración de las mismas. El valor clínico de la presencia de estas lesiones ha sido abordado desde diferentes perspectivas. En primer lugar correlacionar las lesiones evidenciadas en RMT2 con la el grado de discapacidad que presentaban los pacientes, los resultados sugerían que las imágenes potenciadas en T2 pueden ser un buen marcador suplementario de la actividad de la enfermedad.

Una forma especial de tratar las imágenes de RMT2 es mediante la recuperación de inversión de atenuación líquida (FLAIR). Mediante esta técnica se atenúa la señal en T2 del liquido cefalorraquídeo (LCR) diferenciándose mejor las imágenes hiperintensas de las lesiones y se consigue delimitar de forma más adecuada la carga lesional cerebral que presentan estos pacientes, permitiendo que a la hora de correlacionar con otros síntomas de esta patología los resultados se encuentren menos contaminados con “falsas lesiones”.

Tratamiento modificador de la enfermedad

Azatioprina:

Actúa como un antagonista de las purinas y precisa su conversión a 6- mercaptopurina para ser activo. Parece que su acción inmunosupresora afectaría más a los linfocitos T que a los B y además tendría una interferencia sobre factores inmunes como la interleucina proinflamatoria IL-2 aunque su modo de actuación específico no es del todo bien conocido. Se metaboliza a 6- mercaptopurina (6-MP) para ser activa. (Las dos moléculas tienen una vida media muy corta.) . La 6-MP mediante la enzima xantina oxidasa se transforma en el ácido 6- tiúrico que es un metabolito inactivo; mediante el sistema enzimático TPMP (tio purina metil transferasa) se convierte en 6- metil mercaptopurina (6-MMP) un metabolito con actividad inmunomoduladora todavía no aclarada y finalmente mediante la enzima HPRT (hipoxantina guanina fosforibosil transferasa), se convierte en el metabolito de verdadera actividad inmunosupresora: la 6-TGNs (nucleótidos de tioguanina). La vida media de los nucleótidos de tioguanina en el interior del hematocito es bastante prolongada de 3-13 días. Como efectos secundarios se tienen: leucopenia, elevación de las enzimas hepáticas, alteraciones gastrointestinales , anemia, macrocitosis, trombocitosis, En cuanto a la dosificación en la esclerosis múltiple Confavreux sugiere una dosis media de 2.5 mg/kg diaria oral. Esta dosis sería la precisa para obtener una reducción de la población leucocitaria precisa para ser efectiva y segura.

Ciclofosfamida:

Es un antimitótico e inmunosupresor. Los mecanismos para explicar su efecto sobre el sistema inmune se basan en la normalización del porcentaje en sangre periférica de células T colaboradoras respecto a las células T supresoras, reducción de las células B circulantes y descenso en la síntesis de inmunoglobulina IgG en el sistema nervioso central. Se consideró la ciclofosfamida como posible tratamiento de la esclerosis múltiple al comprobarse que podía modificar el curso de la encefalomielite alérgica experimental. Hay múltiples efectos adversos de la ciclofosfamida a la dosis empleada en estos ensayos: alopecia, náuseas,

vómitos y hematuria. Existe un mayor riesgo de cistitis hemorrágica y un aumento en la frecuencia de neoplasias (leucemia, cáncer vesical) en los tratamientos a largo plazo.

Gracias a los conocimientos de su eficacia y de sus efectos adversos proporcionada por los ensayos realizados, este tratamiento debe reservarse para aquellos pacientes jóvenes que no respondan a otras terapias y que están en fase progresiva de la enfermedad teniendo en cuenta que parece esencial realizar un tratamiento de mantenimiento para poder estabilizar la enfermedad.

Metotrexate:

Es un inmunosupresor análogo del ácido fólico. En un estudio reciente a doble ciego controlado con placebo y aleatorizado parece reducir significativamente la progresión en las formas crónicas aunque no se ha demostrado un beneficio medido utilizando la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS). Los efectos adversos son moderados si se vigilan sus niveles plasmáticos. Se ha descrito estomatitis ulcerosa, diarrea, alopecia, dermatitis, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, neumonitis intersticial, infertilidad, abortos y alteraciones hepáticas.

Interferón:

Los mecanismos de acción del Interferón en sus diferentes modalidades son las siguientes: Aumento de la función supresora de los linfocitos T CD8+; disminución de la secreción de citoquinas proinflamatorias (IFN-g y TNF); aumento de la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β); disminución de la activación de los linfocitos T, inhibición de la expresión de moléculas HLA y de la presentación de antígenos a linfocitos T; inhibición de la proliferación de linfocitos T e inhibición del paso de linfocitos T a través de la BHE. El interferón ha mostrado su eficacia en la EMBR disminuyendo el número de exacerbaciones al año. Existen dos preparados de IFNB recombinantes disponibles para el tratamiento de la EM, el IFNB-1b (Betaferón) e IFNB-1a (Avonex; Rebif). Un tercio de pacientes tratados con IFNB-1b (Betaferón) desarrollarán anticuerpos neutralizantes (35%) porcentaje mucho menor de pacientes tratados con IFNB-1a desarrollarán anticuerpos anti-

IFNB-1a neutralizantes (aproximadamente un 6% en los tratados con Avonex y un 18% de los tratados con Rebif). No se utilizaron los mismos ensayos para ambos productos por lo que debe asumirse que tanto el IFNB-1b como el IFNB-1a inducen un porcentaje similar de anticuerpos neutralizantes por la similitud estructural que poseen ambos productos. Los efectos adversos mas comunes son en un 75% de los pacientes síntomas “flu-like” (fiebre, mialgias, cefalea, fatiga y escalofríos) que inician 3 a 6 días después de la inyección y usualmente dura 24 horas variando de intensidad en cada paciente y este efecto se ha correlacionado con un bajo índice de masa corporal (IMC) y género femenino debiéndose probablemente a la relación con regulación a la alta de las citoquinas inflamatorias y mediadores como IL6, IGN y prostaglandinas. También se ha observado linfopenia, neutropenia, leucopenia, y elevación de las aminotransferasas. La hipoacusia ha sido reportada en un estudio prospectivo en pacientes con hepatitis viral hasta un 42% sin embargo con dosis muy altas, estos síntomas se resolvieron entre los 7 a 14 días de discontinuar el tratamiento.

INTERFERÓN

Betaferón® Betaserón®	IFNβ 1b	8MUI	SC	Cada tercer día
Avonex®	IFNβ 1 ^a	6MUI	IM	Semanalmente
Rebif®	IFNβ 1 ^a	6MUI o 12MIU	SC	Tres/semana
Copaxone®	AG	20mg	SC	Diariamente

COPOLIMERO I

El copolímero I o acetato de glatiramato actúa de la siguiente manera: Se une al CMH II y probablemente al CMH I con lo que compite con los antígenos para la unión con CMH. Este efecto no es antígeno específico y no juega un papel tan importante debido que después de su administración SC es rápidamente degradado. GA/MHC compite con la PBM en la unión con el receptor de superficie antígeno específica de PBM-Células T. GA/MHC se une con el receptor de células T específico para PBM y otros antígenos de la mielina. Actúa como un ligando peptídico alterado en relación con la PBM. Como

consecuencia algunas de las Células T mielina específicas pueden convertirse en anérgicas o cambiar sus propiedades. GA induce un cambio en la respuesta TH1-a-TH2 en Células T. Actúa regulando la acción de las células T y tiene efectos benéficos en la reacción autoinmune patológica. Las células TH2-like GA-reativas son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica; estimula la disminución de las citoquinas anti inflamatorias como IL-4, IL-6, IL-10, y factores neurotróficos. Subsecuentemente la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-2 se reduce. Se ha reportado que reduce las exacerbaciones en aproximadamente 1/3 de la EMBR pero sin impacto en la evolución clínica.

Mitoxantrona

Es eficaz en la EMBR y SP. Es una antracenodiona sintética que se intercala con el DNA, dañándolo, lo que eventualmente conduce a la inhibición de la síntesis del ácido nucleico y produce la muerte de la célula. Inhibe la síntesis del DNA y del RNA, ejerce un efecto formador de racimos y produce aberraciones nucleares con dispersión de cromosomas. Produce la unión cruzada de las proteínas del DNA y de las proteínas asociadas con rupturas simples en el punto de ruptura aproximadamente para cada unión cruzada; además de esta interacción, se ha descrito otra unión electrostática de la mitoxantrona al DNA que conduce a numerosas rupturas en el DNA. La droga actúa tanto sobre las células en desarrollo como sobre las no proliferativas. Su uso requiere monitoreo ya que entre los efectos adversos se encuentra la leucopenia transitoria y elevación pruebas de función hepática, náusea y alopecia, infección de vías urinarias, amenorrea y toxicidad cardíaca.

II. Virus de Varicela Zoster y Esclerosis Múltiple

La familia *Herpesviridae* comprende una serie de virus con ADN lineal de doble cadena relativamente grande que codifica entre 100 y 200 genes; este ADN se encuentra dentro de una estructura proteica icosaédrica denominada cápside y esta a su vez dentro de una

membrana bilipídica conocida como envoltura; en su totalidad lo descrito previamente se denomina virión.

Desde el punto de vista taxonómico los herpesvirus se dividen en tres subfamilias. La subfamilia *Alphaherpesviridae* incluye al Virus de Herpes Humano tipo 1 (HHV-1) o Herpes simple tipo 1, al virus de Herpes Humano tipo 2 o Herpes Simple 2 y al Virus de Herpes Humano tipo 3 (HHV-3) o Varicela-Zoster. La subfamilia *Betaherpesviridae* incluye al Virus de Herpes Humano tipo 5 (HHV-5) o Citomegalovirus, Virus de Herpes Humano tipo 6 (HHV-6) y al Virus de Herpes Humano tipo 7 (HHV-7). Finalmente a la subfamilia *Betaherpesviridae* pertenecen el Virus de Herpes Humano tipo 4 (HHV-4) o Epstein-Barr y al Virus de Herpes Humano tipo 8 (HHV-8) o Herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi.

En el aspecto clínico su característica biológica más relevante es la capacidad de establecer latencia. Tras la primoinfección, ya sea sintomática o asintomática, el herpesvirus permanece latente en tipos celulares particulares, a partir de los que se reactiva con la consiguiente replicación vírica. La reactivación se debe a una ruptura del equilibrio existente entre el herpesvirus y el sistema inmunológico del huésped, especialmente en lo referente a la inmunidad celular.

La familia herpesvirus es muy ubicua geográficamente con una gran prevalencia en la población general. Como consecuencia gran parte de los individuos adultos ha tenido contacto con alguno de los virus de este grupo en etapas previas por lo general tempranas de su vida, lo cual se comprueba en la respuesta de anticuerpos específicos y en el mantenimiento del virus latente. Sin embargo, en contraste con la elevada prevalencia, la mayor parte de las infecciones (primarias, reactivaciones o reinfecciones), suelen ser asintomáticas, e incluso el espectro de manifestaciones clínicas varía ampliamente, desde las benignas hasta las que comprometen seriamente al paciente.

La familia de los *herpesviridae* ha sido la principal implicada debido al neurotropismo de los mismos. Los virus de esta familia en los que se ha establecido la posibilidad de

asociación incluyen al herpes virus simple (HVS), varicela-zoster (VZV), herpes virus humano 6 (HHV-6), Epstein-Barr (EBV) y en menor grado citomegalovirus (CMV). Desde la década de los ochenta se ha estudiado esta relación encontrando una producción del interferón menor en pacientes con EM al estimular linfocitos con HSV, CMV y VZV (Haahr 1983); una mayor frecuencia de HVS, HHV-6 y VZV en placas de desmielinización activas e inactivas que en tejido cerebral de sujetos control (Sanders 1996); así mismo se ha demostrado una relación entre los Herpes virus (HV) y alteraciones inmunológicas en los pacientes con EM. Álvarez en el año 2000 demostró al estudiar por medio de PCR la presencia de HVS, HHV-6, VZV, EBV, CMV que existe diferencia significativa de la frecuencia de HHV-6 con respecto a los demás concluyendo que dicho subtipo puede tener un importante papel en el desarrollo de la EM.

La asociación entre el virus de varicela zoster y la esclerosis múltiple es sugerida también por la experiencia clínica y encuestas epidemiológicas destacando que tanto la varicela y la esclerosis múltiple son mas prevalentes en zonas templadas y poco frecuentes en países cercanos al ecuador; así mismo estudios epidemiológicos enfocados en fenómenos migratorios sugieren la exposición a un factor ambiental no identificado previo a los 14 años de edad que incrementa el riesgo de esclerosis múltiple mientras que se sabe que en zonas de alto riesgo tanto para varicela como para esclerosis múltiple el 95% de la población ya ha padecido la primera antes de los 10 años de edad. Finalmente la historia natural desde el punto de vista inmunológico de ambas enfermedades tiene un patrón similar con exacerbaciones intermitentes de dichas alteraciones.

En nuestro Instituto los trabajos realizados por Sotelo y colaboradores han observado que el virus de varicela-zoster tiene un papel importante en la etiopatogenia de la EM, por lo que se ha estudiado la activación de VZV a través de PCR en células mononucleares de pacientes con EM en brote y se ha sugerido tanto la posibilidad de un epifenómeno o bien como parte activa de la etiopatogenia de la EM.

III. JUSTIFICACIÓN

Al considerar la posible participación del virus de Varicela-Zoster en la etiopatogenia de la Esclerosis Múltiple, se debe determinar inicialmente la frecuencia de dicha infección en este grupo de pacientes.

IV. OBJETIVOS

Objetivos primarios:

Determinar la frecuencia y relación de antecedente de varicela en pacientes con esclerosis múltiple.

Determinar la frecuencia del antecedente de vacunación contra varicela en pacientes con esclerosis múltiple.

Objetivos secundarios:

Determinar las características demográficas y clínicas en nuestra población con diagnóstico definido de esclerosis múltiple.

Determinar la frecuencia y relación de antecedente de tiempo de lactancia con esclerosis múltiple.

Determinar la frecuencia y relación de antecedente de atopia con esclerosis múltiple.

Comparar las características entre los diferentes tipos de esclerosis múltiple.

V. HIPOTESIS

Hipótesis (H1):

Los antecedentes de exposición al virus de varicela-zoster y vacunación contra el virus de varicela zoster son mas frecuentes en los pacientes con esclerosis múltiple que en los controles sin esclerosis múltiple.

Hipótesis nula (Ho):

Los antecedentes de exposición al virus de varicela-zoster y vacunación contra el virus de varicela zoster no son mas frecuentes en los pacientes con esclerosis múltiple que en los controles sin esclerosis múltiple.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Material.-

Población y tamaño de la muestra.

La población objetiva son todos aquellos pacientes hombres o mujeres mayores de 16 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple definida mediante los criterios de McDonald que acudan a los distintos servicios del departamento de Consulta Externa y Urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como de pacientes en grupos de apoyo del mismo Instituto y del estado de Veracruz, México.

La población elegible son aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y acudan a los servicios previamente referidos del día 1° de mayo del 2004 al 31 de agosto del 2005. Adicionalmente se realizó una visita a la Ciudad de Jalapa, Veracruz para realización de cuestionario y toma de muestras sanguíneas.

Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 15 años de edad de cualquier género con diagnóstico definido de esclerosis múltiple y neuritis óptica que acudan a atención en los servicios de consulta externa y urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía o que acudan a algún grupo de apoyo de esclerosis múltiple en la Ciudad de México o en el estado de Veracruz, que acepten participar en el estudio, respondan completamente el cuestionario y firmen el consentimiento debidamente informado.

Criterios de exclusión.

Pacientes que decidan no aceptar ingresar al estudio pacientes de los que no se tenga firmado el consentimiento debidamente informado o pacientes que se encuentren imposibilitados a responder de manera confiable el cuestionario.

Pacientes con enfermedad desmielinizante distinta a esclerosis múltiple.

Diseño.-

Estudio de casos y controles, observacional, no aleatorizado, descriptivo.

Metodología.-

Metodología del estudio.

Se valoraron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio corroborándose el diagnóstico de esclerosis múltiple definida por los criterios de McDonald categorizándolos como EM brote-remisión, EM primariamente progresiva, EM secundariamente progresiva, Enfermedad de Devic y neuritis óptica (NO).

Se explicó de forma extensa y clara los objetivos del estudio y se respondieron todas las preguntas que al respecto formularán los pacientes, familiares o acompañantes de los mismos.

Se aplicó el cuestionario diseñado para los fines del estudio explicando detalladamente cada reactivo y en algunos de ellos se corroboró de ser posible la confiabilidad de la respuesta con algún pariente o familiar particularmente para el caso de antecedentes de lactancia e infecciones exantemáticas de la infancia y esquema de vacunación.

Se obtuvieron muestras sanguíneas por punción directa con técnica anaerobia y aséptica tomadas por personal capacitado en el procedimiento incluyendo personal de enfermería del Instituto así como médicos residentes de neurología. Se utilizaron tres tubos por paciente para determinación de anticuerpos contra virus de varicela-zoster; se etiquetaron los tubos con el número y acróstico asignado a cada paciente omitiendo el nombre para conservar la confidencialidad de la información obtenida.

Se tuvieron controles incluyendo individuos familiares de pacientes con enfermedades neurológicas distintas a esclerosis múltiple, pacientes que acudieron al INNN para atención de enfermedad neurológica distinta a esclerosis múltiple; todos con lectura y firma del consentimiento informado para realizar toma de muestra.

Todos los datos obtenidos en el cuestionario fueron capturados en una base de datos tanto para hoja de cálculo de Microsoft Excel 2003 como para análisis en el SPSS versión 11.0 para sistema operativo Windows.

Para la determinación de anticuerpos se tomaron suero de 88 pacientes y 88 controles del tipo IgG y 44 pacientes y 44 controles para IgM varicela zoster por el método inmunoenzimático ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) con el kit de DiaSorin, Kassel, Germany. Se colocaron 100µL de una dilución 1:100 de cada muestra, se cubrió con un papel adherible y se incubó por 60 minutos a 37°C con el antígeno de VZ acoplado a la placa, se retiraron las muestras y se lavó 3 veces con 300µL de Buffer de fosfatos salina y Tween 20, posteriormente se incubó a 30 minutos a temperatura ambiente cubierto de la luz con 100µl de anti-IgG y anti-IgM HRP marcado con peroxidasa de rábano (Horseradish Peroxidase HRP), se lavó como anteriormente se refirió y se reveló la reacción con 100 µl de ácido sulfúrico al 0.2M, se midió la absorbancia a 450nm. Se

consideraron las muestras positivas con un valor mayor o igual a 0.8 para IgG y 0.19 para IgM.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas paramétricas y no paramétricas de acuerdo a cada variable. La asociación entre el antecedente de varicela, lactancia materna y el antecedente de alergias mediante la chi-cuadrada de Pearson, dicho análisis fue no paramétrico a razón de una prueba de Levene significativa en las tres asociaciones.

La asociación con el antecedente de vacunación se realizó mediante la chi-cuadrada de Pearson. Se realizó un subanálisis entre los subtipos de esclerosis múltiple (brote-remisión, progresiva) así como para la enfermedad de Devic y la Neuritis Óptica.

Los valores de densidad óptica de cada muestra fueron comparados por ANOVA de una vía chi cuadrada para variables categóricas.

VII. Resultados

La muestra total de casos fue de 155, siendo de estos 65 del tipo brote remisión, 23 primarias progresivas, 38 secundarias progresivas, 11 con neuromielitis óptica y 18 con Neuritis óptica. El total de controles fue de 157 individuos sanos o con enfermedades distintas a esclerosis múltiple (ver tabla 1).

Las características demográficas para el grupo de casos son para la distribución de género 69% del género femenino y 30% del género masculino, mientras que para el grupo control el 51.6% pertenecen al género femenino y 48.4% al género masculino. La edad promedio para los casos es de 36.3 (+/- 10.1 DE) años y para el grupo de controles de 37.2 (+/- 11.9 DE) años. Habiendo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al género con una $p=0.001$ para ambos grupos por chi cuadrada; en lo referente a la edad no hubo diferencia significativa. (Tabla 2)

El antecedente de infección por VZV es positivo en 66 (42%) de los controles y negativo en 91 (58%) del mismo grupo, mientras que para el grupo de casos se tuvieron 102 (66%) pacientes con antecedente positivo contra 53 (34%) casos sin el mismo. Este resultado es estadísticamente significativo con una $p < 0.001$ por el método de chi cuadrada (tabla 3) con una razón de momios de 2.4 (95%, IC 1.5-3.9).

El antecedente de alergias se encontró positivo en 28 de los casos (18%) y 6 de los controles (4%), así como se encuentra negativo en 126 de los casos (82%) y 151 de los controles (96%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (tabla 3)

El antecedente de lactancia se reporta positivo en 122 (79%) de los casos, con 32 (21%) negativo, en cuanto a los controles 135 (86%) es positivo y 22 (14%) sin ser estadísticamente significativo. (Tabla 3)

Al agrupar el antecedente de lactancia en intervalos de meses en el grupo de casos se tuvieron las siguientes distribuciones: 54 (17%) pacientes en el grupo de 0 a 3 meses, 22 (7%) de 4 a 6 meses, 35 (11%) y 44 (14%) pacientes en el grupo de 13 meses o mas. En el grupo control se obtuvieron 31 (10%) pacientes en el grupo de 0 a 3 meses, 20 (6%) en el de 4 a 6 meses, 34(11%) en el de 7 a 12 meses y 72 (23%) pacientes en el grupo de 13 meses o mas, siendo entre todos los grupos estadísticamente significativo ($p < 0.004$). Para el grupo de mas de 13 meses comparado con el grupo de menos de 3 meses se encontró una razón de momios de 0.35 (95% IC 0.197-0.62) con significancia estadística. En la comparación del grupo de menos de 3 meses con el resto de los intervalos no se encontró diferencia. (Tabla 4)

Las principales características clínicas del grupo de BR son las siguientes: edad al momento del cuestionario de 32.5(+/- 9.26DE) años; el 30% pertenecen al género femenino y 12% al masculino del total de la muestra; la media de la edad de inicio de la enfermedad fue de 26.3 (+/-9.11DE) años; la media de brotes al año es de 2.8 y la media para el EDSS actual fue de 1.6 (Tabla 5). Los síntomas con los que debutaron fueron en mayor porcentaje motores en un 32%, cuadros de mielitis en un 20% y NO en un 19% y en menor porcentaje

el déficit sensitivo. Además se encontró que el 46% de estos casos no tenía tratamiento modulador y solo el 25% utilizaba, al momento del cuestionario, IFN y el 28% inmunosupresores. (Tabla 6)

Agrupando los casos de EMSP y EMPP como EM progresivas se encontraron los siguientes datos: Edad al momento del cuestionario de 39.49 (+/-9.50), 26% pertenecen al género femenino y 13% al género masculino del total de la muestra, la media de la edad de inicio de la enfermedad fue de 28.29 (+/- 9.66DE) años, la media de brotes al año fue de 2.95 con la media del EDSS actual de 5.56. (Tabla 5). Los síntomas al inicio de la enfermedad fueron motores y cerebelosos en igual porcentaje (28%) y en menor porcentaje alteración en los nervios craneales. El 36% no utilizaba tratamiento alguno al momento del estudio y el 48% de pacientes utilizaba inmunosupresores. (Tabla 6)

Se analizó conjuntamente el grupo de NO y Enfermedad de Devic observando las siguientes características: la edad al momento de la realización del cuestionario fue de 38.28 (+/- 10.9DE), 21 casos femeninos (14%) y 8 casos masculinos (5%) del total de la muestra, la media de inicio de la enfermedad fue de 34.17 (+/- 11 DE), la media de brotes al año de 1.4, con una media del EDSS actual fue de 2.82. (Tabla 5). Por obvias razones los síntomas de inicio y únicos son la mielitis en un 31% y la NO en 69%. El tratamiento utilizado fue el inmunosupresor en un 21% y el resto sin tratamiento. (Tabla 6)

Se realizó el cuestionario acerca de esquemas de vacunación donde la vacunación contra varicela solo estuvo presente en 2 casos BR y 1 en el caso de las progresivas. La vacuna mas frecuente fuera del esquema nacional de vacunación fue la vacuna contra sarampión en 7 de los casos BR y 1 en progresivas. (Tabla 7)

Se incluyó en el cuestionario el antecedente de reactivación de VZV donde solo fue positivo en 4 casos de BR y 3 de progresivas. El antecedente de infección de herpes simple se encontró positivo en 21 casos (32%) de BR, 8 casos de EM Progresivas (13%) y solo 1 caso en el grupo de NO y Devic. (Tabla 8).

El antecedente de otras enfermedades exantemáticas excluyendo varicela fue positivo en 17 casos de BR (26%), 23 casos de progresivas (38%) y 13 casos del grupo de NO y Devic (45%). (Tabla 8)

Anticuerpos anti IgG fue positivo en 67 (76%) de los pacientes y 62 (70%) de los controles ($p= 0.2$), los valores de la densidad óptica en ambos grupos fue semejante (0.90 ± 0.2 y 0.85 ± 0.2 respectivamente) sin diferencia estadística ($p=0.1$) y en los subgrupo de paciente fue similar (ver tabla). Los Ac anti-IgM fue positivo 16 (36%) de los pacientes y 11 (25%) de controles ($p=0.1$) los valores de densidad óptica fueron 0.18 ± 0.07 y 0.15 ± 0.07 respectivamente ($p=0.5$).

VIII. DISCUSION

El análisis univariado de la asociación entre infección de varicela y EM demostró un incremento de “riesgo” dos veces y medio mayor en el grupo con antecedente de infección (OR 2.65 CI 95% 1.68-4.20 $p<0.001$), comparado con el grupo sin antecedente (tabla 10). Al evaluar la magnitud de la asociación entre infección y EM mediante el análisis multivariado se encontró que el “riesgo” continuó siendo dos veces mayor en el grupo con antecedente de infección (OR 2.39 CI 95% 1.48-3.85), siendo dicho efecto independiente de la influencia de edad, genero y duración de la lactancia, lo que señala una estabilidad de la asociación.

Al estudiar la relación entre el antecedente de infección de varicela y el tipo de EM se encontró que, en el modelo de regresión multinominal, la presencia de antecedente de varicela se asoció con un riesgo de cuatro veces mayor de presentar el tipo de EM de brote y remisión OR 3.89 (CI 95% 2.05-7.36) y tres veces mayor de presentar el tipo de EM de secundariamente progresiva OR 2.98 (CI 95% 1.41-6.34) , no se encontró una asociación en el tipo primariamente progresiva OR 1.26 (CI 95% 0.53-3.04), síndrome de Devic 1.65 OR (CI95% 0.48-5.65) y neuritis óptica 2.16 (CI 95% 0.79-5.88). Al ajustar por el efecto de edad y género la asociación mostró la misma tendencia para brote remisión OR 3.31

(CI95% 1.72-6.34), para primaria progresiva (OR1.27 CI95% 0.52-3.09); para secundariamente progresiva OR 2.89 (CI95% 1.34-6.24), para enfermedad de Devic OR 1.42 (CI95% 0.41-4.95) y para Neuritis Optica 2.13 (CI95% 0.77-5.88) (tabla 11).

Al explorar el efecto de la edad de presentación de la varicela y la presencia de EM mediante una regresión logística, no se encontró una relación lineal con la edad (OR 1.04 CI 95% 0.98-1.11), pero indicaba cierta tendencia. Al separar el grupo con antecedente de varicela por cuartilas (de 1-4 años; 5 y 6 años; 7 y 8 años; mayor de 9 años) se encontró una asociación dos y medio veces mayor en las últimas dos cuartilas (OR 2.63 CI95% 1.11-6.22 y OR 2.75 CI95% 1.12-6.77); lo que sugiere que la relación de la edad de presentación de varicela puede que no sea lineal y más bien apunte a una edad crítica.

Debido a la anterior se dicotomizó la exposición a varicela clínica (presencia antes de los 7 años y de 7 años en adelante); encontrándose así una asociación dos veces mayor en el grupo con inicio después de los siete años (OR 1.94 CI95% 1.03-3.65). Al ajustar por el efecto de genero y edad la asociación mostró tendencia a la significancia (OR 1.86 CI95% 0.98-3.52). Al estudiar el efecto de la edad de presentación de varicela, ajustado para edad y genero, en el tipo de EM clínica se encontró un asociación significativa únicamente en el tipo BR (OR 1/0.39 CI95% 1/0.17-1/0.87), sin encontrarse una asociación para los otros tipos.

Se realizó la medición de anticuerpos en controles y pacientes no encontrando evidencia significativa, ya que como se ha reportado en la población general se estima hasta un 95% de positividad.

Se estudió de igual forma la asociación entre lactancia materna y EM. La sola presencia de lactancia materna no se encontró asociada con EM (OR 0.62 CI95% 0.34-1.12); sin embargo se observó una tendencia lineal por meses de lactancia materna (OR 0.96 CI95% 0.94-0.99) indicando una disminución de “riesgo” de 0.96 veces por cada mes que se mantuvo la lactancia (tabla 12).

Debido a la naturaleza efímera de la lactancia materna se asumió que la relación no era precisamente lineal por lo que se analizó la asociación por periodos de duración (de cero a tres meses [referencia], de tres a seis meses, de siete meses al año y por más de un año). Todos los periodos de lactancia mostraron una tendencia de efecto protector; sin embargo, el único grupo con asociación significativa fue el de por más de un año (OR 0.35 CI95% 0.19-0.63) que se mantuvo al ajustar por edad y género (OR 0.41 CI95% 0.22-0.76). Esto concuerda con lo reportado en la literatura inicialmente para la presentación de ecczema y para EM donde cada mes mas de lactancia da un efecto protector.

Con el análisis de los tipos de EM podemos observar que el comportamiento de los subtipos es similar a lo reportado en la literatura, llama la atención el grupo denominado “progresivas” donde incluimos tanto la EM primaria progresiva y la EM secundaria progresiva donde esta última tiene un comportamiento similar al tipo EM brote remisión en cuanto a sus presentación clínica así como su comportamiento ante el antecedente de infección por el virus de la varicela zoster.

En cuanto a la EM primaria progresiva podemos observar que su comportamiento es completamente diferente a los subtipos y esto, como ya anteriormente se ha propuesto, puede ser indicativo de otro tipo de fisiopatología y con ello distinto curso clínico. En cuanto a nuestros objetivos no hubo resultados significativos para este grupo.

Con lo anterior expuesto y lo revisado en la literatura podemos concluir que existe una relación entre el virus de la varicela zoster y la esclerosis múltiple en particular del tipo brote remisión. Nuestro estudio apoya la posibilidad de que esta asociación pudiera ser un factor etiológico importante para la enfermedad. En un futuro podría plantearse la posibilidad de realizar ensayos terapéuticos para demostrar esta asociación o verificar si se trata de un epifenómeno.

IX. TABLAS

Tabla 1
Frecuencia de tipo de esclerosis múltiple

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
BR	65	20.8
PP	23	7.4
SP	38	12.2
DEVIC	11	3.5
NO	18	5.8
CONTROLES	157	50.3
TOTAL	312	100

Tabla 2

	Casos	Controles	p
	n=155 (49.7%)	n=157 (49.7%)	
Género Femenino	108 (69.7%)	81 (51.6%)	0.001a
Género Masculino	47 (30.3%)	76 (48.4%)	0.001a
Edad	36.35 (+/-10.16)	37.27 (+/- 11.92)	0.468b

a. Chi cuadrada

b. T Student

Tabla 3**Frecuencia de Infección por Varicela-Zoster, Alergias y Lactancia**

VZV	Controles	Casos	IC 95%	P
Si	66 (42%)	102(65.8%)	2.43(1.54-3.93 1.59-4.02)	P=<0.001^a
No	91(58%)	53(34.2%)		
Alergias				
Si	6(3.8%)	28(18.2%)	0.179(0.72-0.446)	P=<0.001^a
No	151(96.2%)	126(81.8%)		
Lactancia				
Si	135(85.98%)	122(79.22%)	1.609(0.887-2.919)	p=0.115
No	22(14.01%)	32(20.77%)		

Tabla 4**Frecuencia de Lactancia por grupo de edad**

Lactancia	Casos	Controles	p	Exp(B)	95% IC
Total	N=155 (49.7%)	n=157 (50.3%)			
0 a 3 meses	54 (17.3%)	31 (9.9%)			
4 a 6 meses	22 (7.1%)	20 (6.4%)	0.229	0.631	0.298-1.33
7 a 12 meses	35 (11.2%)	34 (10.9%)	0.111	0.591	0.310-1.12
13 meses o mas	44 (14.1%)	72 (23.1%)	<0.001	0.351	0.197-0.62
p=<0.004^a					

Tabla 5

Características clínicas de los casos de esclerosis múltiple

	Brote-Remisión	Progresivas	NO y Devic	P
Numero pacientes				
grupo	65 (41.9%)	61 (39.4%)	29 (18.7%)	
Edad (x años)	32.55(+/- 9.2)	39.49 (+/-9.5)	38.28(+/- 10.9)	p<0.001b
Genero F/M	46(29.6%)/19(12.2%)	41(26.4%)/20(12.9%)	21(13.5%)/8(5.1%)	p=0.854 ^a
Edad Diagnóstico	27.9(+/-8.8)	31.3(+/- 10.3)	34.34 (+/- 10.9)	p=0.120b
Edad Inicio	26.3 (+/- 9.1)	28.2(+/- 9.6)	34.1 (+/- 11)	p=0.002b
Numero brotes/año	2.8	2.9	1.4	p=0.718b
EDSS actual	1.6	5.5	2.8	p=<0.001b

Tabla 6

Síntomas	Brote- Remisión	Primaria progresiva	Secundaria progresiva	Devic	NO	
Motor	21(32.%)	7 (30.4%)	10(26.3%)	0	0	38(24.5%)
Sensitivo	3(4.1%)	3(1.9%)	6(15.7%)	0	0	12(7.7%)
Mielitis	13(2%)	2(8.6%)	5(13.1%)	9(81.8%)	0	29(18.7%)
Cerebelo	6(9.2%)	11(47.8%)	6(15.7%)	0	0	23(14.8%)
NC	9(13.8%)	0	5(13.1%)	0	0	14(9.0%)
NO	12(18.4%)	0	6(15.7%)	2(18.1%)	18(100%)	38(24.5%)
Sensitivo Motor	1(1.5%)	0	0	0	0	1(0.6%)
Tratamiento						
Interferón	16(24.6%)	2(8.6%)	6(3.8%)	0	0	24(15.4%)
Inmunosupresores	18(27.6%)	12(52.1%)	17(44.7%)	5(45.4%)	1(5.5%)	53(34.1%)
Otros	1(1.5%)	0	2(5.2%)	0	0	3(1.9%)
Ninguno	30(46.1%)	9(39.1%)	13(34.2%)	6(54.5%)	17(94.4%)	75(48.3%)

Tabla 7

Frecuencias de vacunas en los casos de esclerosis múltiple

Vacunas	BR	Progresivas	Devic y	
			NO	
Solo Esquema	50 (76.9%)	58 (95.1%)	29 (100%)	
Varicela	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	
Hepatitis B	1 (1.5%)	0	0	P=0.112 ^a
Sarampión	7 (10.8%)	1 (1.6%)	0	
Influenza	4 (6.2%)	1 (1.6%)	0	
Neumococo	1 (1.5%)	0	0	

Tabla 8

Frecuencia de antecedente de infección de HS, VZV y otras exantemáticas

VZV	Brote-Remisión	Progresivas	NO y Devic	P
Si	4 (6.2%)	3 (4.9%)	0	p=0.407
No	61 (93.8%)	58 (95.1%)	29 (100%)	
HSV				
Si	21 (32.3%)	8 (13.1%)	1 (3.4%)	p=0.001
No	44 (67.7%)	53 (86.9%)	28 (96.6%)	
Exantemáticas				
Si	17 (26.2%)	23 (37.7%)	13 (44.8%)	p=0.161 ^a
No	48 (73.8%)	38 (62.3%)	16 (55.2%)	

Tabla 9

Frecuencia de antecedente de alergia y lactancia por tipo de EM

Alergias	BR	Progresivas	NO y Devic	
Si	16 (24.6%)	7 (11.7%)	5 (17.2%)	P=0.171 ^a
No	49 (75.4%)	53 (88.3%)	24 (82.8%)	
Tiempo de Lactancia				
0 a 3 meses	28 (18%)	18 (11.6%)	8 (5.2%)	P=0.445 ^a
4 a 6 meses	7 (4.6%)	12 (7.7%)	3 (1.9%)	
7 a 12 meses	13 (8.4%)	15 (9.7%)	7 (4.5%)	
13 meses o mas	17 (11%)	16 (10.3%)	11 (7.1%)	

Tabla 10

Asociación entre infección por varicela y EM

Variables	Valor obtenido en regresión logística	
	Crudo RM (IC 95%)	Ajustado RM (IC 95%)
Antecedente de infección clínica por varicela	2.65(1.68-4.20)	2.39(1.48-3.85) ^a
Edad de presentación en años de infección por varicela ¹	1.04(0.98-1.11)	1.04(0.97-1.11)
Grupo de edad de presentación de infección ²		
De 4 a 5 años	2.01 (0.81-4.99)	2.06 (0.82-5.22)
De 6 a 7 años	2.63 (1.12-6.22)	2.59 (1.07-6.25)
Más de ocho años	2.75 (1.12-6.77)	2.55 (1.01-6.44)
Infección de varicela después de los siete años	1.94 (1.03-3.65)	1.86 (0.98-3.52) ^b

1 Variable independiente continua

2 Grupo de referencia: de 0 a 3 años

a Ajustado por edad, genero y duración de la lactancia

b Ajustado por edad y genero

Tabla 11
Asociación de varicela y tipo de EM

Variables	Valor de regresión multinominal	
	RM cruda (IC 95%)	RM ajustado (IC 95%) ¹
Infección por varicela^a		
Brote-remisión	3.89 (2.06-7.36)	3.31 (1.72-6.35)
Primaria Prog.	1.26 (0.53-3.04)	1.27 (0.52-3.09)
Sec. Prog.	2.99 (1.41-6.35)	2.89 (1.34-6.24)
Sx Devix	1.65 (0.48-5.65)	1.42 (0.41-4.95)
NO	2.17 (0.80-5.88)	2.13 (0.77-5.88)
Infección de varicela después de los siete años^a		
BR	2.72 (1.24-5.95)	2.56 (1.15-5.71)
PP	2.23 (0.60-8.37)	2.24 (0.59-8.46)
SP	1.49 (0.60-8.37)	1.42 (0.56-3.57)
Sx Devic	2.55 (0.44-14.92)	2.49 (0.42-14.63)
NO	0.73 (0.19-2.73)	0.72 (0.19-2.71)

a Comparado contra controles

1 Ajustado por el efecto de edad y genero

Tabla 12
Lactancia materna y EM

Variables	Resultado de regresión logística	
	RM crudo (IC 95%)	RM ajustado (IC 95%)
Lactancia materna	0.62 (0.34-1.13)	0.68 (0.37-1.28)
Lactancia materna por mes	0.97 (0.94-0.99)	0.98 (0.95-1.00)
Lactancia materna por grupo		
4 a 6 meses	0.63 (0.30-1.34)	.66 (0.30-1.42)
7 a 12 meses	0.59 (0.31-1.13)	.59 (0.29-1.16)
Más de 12 meses	0.35 (0.20-0.63)	.43 (0.23-0.80)

Tabla 13
ELISA IgG DE VARICELA ZOSTER CON MUESTRAS DE PACIENTES CON
EM PROGRESIVA PRIMARIA Y SECUNDARIA, DEVIC Y NEURITIS
OPTICA

	Positivo N(%)	Negativo N(%)	Total
Pacientes	67(76)	21(24)	88
Controles	62(70)	26(30)	88
Total	129	47	176

Valor de cohorte 0.8

Tabla 14
PROMEDIO DE LAS DENSIDADES ÓPTICAS DEL ELISA IgG

	X±DE
Pacientes	0.90±0.2
Controles	0.85±0.2

Tabla 15
DENSIDADES ÓPTICAS ELISA IgG

	X±DE
Devic	0.8±0.3
Secundaria progresiva	0.9±0.2
Primaria Progresiva	0.9±0.1
Neuritis óptica	0.8±0.2
Brote-Remisión	1.0±0.08
Control	0.85±0.2

Tabla 16
ELISA IgG

	Positivos N(%)	Negativos N(%)	Total
Devic	7(64)	4(36)	11
Secundaria progresiva	30(86)	5(14)	35
Primaria Progresiva	17(85)	3(15)	20
Neuritis óptica	9 (53)	8(47)	17
BR	5(100)	0	5
Control	62(70)	26(30)	88

Valor de cohorte 0.19

Tabla 17

ELISA IgM DE VARICELA ZOSTER CON MUESTRAS DE PACIENTES CON EM PROGRESIVA PRIMARIA Y SECUNDARIA, DEVIC Y NEURITIS OPTICA
--

	Positivo N(%)	Negativo N(%)	Total
Pacientes	16(36)	28(64)	44
Controles	11(25)	33(75)	44
Total	39	49	88

Tabla 18

PROMEDIO DE LAS DENSIDADES ÓPTICAS DEL ELISA IgM

	X±DE
Paciente	0.18±0.07
Controles	0.15±0.07

Tabla 19

ELISA IgM

	Positivos N(%)	Negativos N(%)	Total
Devic	5(63)	3(37)	8
Secundaria progresiva	8(53)	7(47)	15
Primaria Progresiva	4(44)	5(56)	9
Neuritis óptica	8 (67)	4(33)	12
Control	14(32)	30(68)	44

Tabla 20

DENSIDADES ÓPTICAS DEL ELISA IgM

	X±DE
Devic	0.2±0.08
Secundaria progresiva	0.16±0.08
Primaria Progresiva	0.15±0.06
Neuritis óptica	0.2±0.07
Control	0.15±0.07

X. ANEXOS

Abreviaturas

Ac.	Anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ag.	Antígeno
ARN	Ácido ribonucleico
BHE	Barrera hematoencefálica
CMV	Citomegalovirus
EBV	Epstein Barr Virus
EM	Esclerosis múltiple
EMCP	Esclerosis múltiple crónica progresiva
EMPP	Esclerosis múltiple primariamente progresiva
EMPR	Esclerosis múltiple progresiva recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
HLA	Antígeno de histocompatibilidad
HHV-1	Virus del herpes humano tipo 1
HHV-2	Virus del herpes humano tipo 2
HHV-3	Virus del herpes humano tipo 3
HHV-4	Virus del herpes humano tipo 4
HHV-5	Virus del herpes humano tipo 5
HHV-6	Virus del herpes humano tipo 6
HHV-7	Virus del herpes humano tipo 7
HHV-8	Virus del herpes humano tipo 8
HSV-1	Herpes simple tipo 1
HSV-2	Herpes simple tipo 2
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IFN	Interferón
Ig.	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IRM	Imagen por resonancia magnética
LCR	Líquido cefaloraquídeo
MA	Moléculas de adhesión
PBM	Proteína básica de mielina
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
SNC	Sistema nervioso central
TCR	Receptor de células T
Th	Células T helper
VVZ	Virus de varicela zoster

Criterios diagnósticos de McDonald

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE RECOMENDADOS POR EL PANEL INTERNACIONAL (2001).

CLINICA (ataques)	LESIONES OBJETIVAS	REQUERIMIENTOS DIAGNOSTICOS ADICIONALES
2 o mas	2 o mas	* Ninguno, evidencia clínica es suficiente (evidencia adicional deseable, debe ser consistente con esclerosis múltiple (EM))
2 o mas	1	*Diseminación en espacio por RM o LCR positivo + 2 o más RM consistentes con EM o ataque clínico en un sitio diferente.
1	2 o mas	* Diseminación en tiempo por RM o un segundo ataque Clínico.
1 (mono - Sintomática)	1	* Diseminación en espacio por RM o LCR positivo + 2 o más RM consistentes con EM. Y • Diseminación en tiempo por RM.
0 (PROGRESIVA Y DESDE EL INICIO)	1	* LCR POSITIVO. * Diseminación en espacio por RM: -evidencia de 9 o mas lesiones cerebrales en el T2. • O 2 o mas lesiones medulares. • O 4 a 8 lesiones cerebrales + 1 medular. • O PEV positivo + 4-8 lesiones en RM. • O PEV positivo + menos de 4 lesiones cerebrales +1 medular. Y • Diseminación en tiempo por RM o progresión continua por un año.

Mc Donald WI et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines from the International Panel of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-127

Escala de Discapacidad de Kurtzke

0	Examen neurológico normal
1.0	Sin incapacidad, mínimos signos en un sistema funcional (SF)*
1.5	Sin incapacidad, mínimos signos en más de un SF.
2.0	Mínima incapacidad en un SF
2.5	Mínima incapacidad en dos SF
3.0	Moderada incapacidad en un SF o leve incapacidad en 3 ó 4 SF
3.5	Totalmente ambulante, pero con moderada incapacidad en un SF y leve incapacidad en uno o dos SF; o moderada en dos SF, o leve en cinco SF
4.0	Completamente ambulante, autosuficiente, a pesar de compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 500 metros
4.5	Completamente ambulante, autosuficiente, puede tener alguna limitación laboral, con compromiso grave de un SF o moderado de varios, camina sin ayuda 300 metros
5.0	Ambulante, capaz de caminar sin ayuda ni apoyo 200 metros; impedido de trabajar jornada completa sin medidas especiales, con acumulación de varios déficit, generalmente con compromiso muy grave de un SF
5.5	Capaz de caminar 100 metros sin ayuda, impedido en parte de las actividades cotidianas
6.0	Ayuda intermitente o constante (bastón, muletas) requeridas para caminar 100 metros
6.5	Ayuda bilateral constante para caminar 20 metros
7.0	Incapaz de caminar 5 metros aún con ayuda, principalmente en silla de ruedas, capaz de trasladarse en silla de ruedas 12 horas al día
7.5	Incapaz de subir pocos peldaños, en silla de ruedas, tiene dificultades para trasladarse sin ayuda en ella
8.0	En cama o silla de ruedas, puede encargarse de su cuidado personal, generalmente conserva el uso efectivo de brazos
8.5	En cama o silla, conserva algo de uso efectivo de brazos, conserva algunas funciones de cuidado personal
9.0	Paciente postrado en cama, puede comunicarse o comer
9.5	Paciente totalmente imposibilitado, incapaz de comunicarse efectivamente o deglutir.
10.0	Fallecimiento por EM

*Sistemas funcionales: piramidal, cerebeloso, tronco, sensitivo, cognitivo, digestivo, urinario, visual.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology. 1983; 33: 1444-52

Hoja de Recolección de datos

A. FICHA DE IDENTIFICACION

Fecha (día/mes/año): _____ Registro: _____
1. Nombre: _____
2. Edad: _____ 1. Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
3. Estado Civil: S <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> UL <input type="checkbox"/>
4. Lugar nacimiento: _____ Fecha, nacimiento: _____
5. Lugar de residencia: _____
6. Institución: _____
7. Domicilio: _____ Teléfono: () _____

B. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

10. Lugar de origen de los padres y abuelos _____
11. Enfermedades Neurológicas _____
12. Esclerosis Múltiple _____

C. ANTECEDENTES DE ESCLEROSIS MULTIPLE

13. Tipo EM: BR <input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> SP <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/>
14. Edad al diagnóstico: _____
15. Edad al inicio: _____
16. Sistema afectado al diagnóstico: Motor <input type="checkbox"/> Sensitivo <input type="checkbox"/> Mielitis <input type="checkbox"/> Cerebelo <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
17. Tratamiento: INF <input type="checkbox"/> Azatioprina <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/>
18. Número de brotes año _____
19. Fecha último brote: _____
20. EDSS actual: _____
21. Relación brote con infección: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> cual _____

D. ANTECEDENTES DE INFECCION

22. Inmunizaciones: Varicela(edad) <input type="checkbox"/> Hepatitis B <input type="checkbox"/> Sarampión / rubéola <input type="checkbox"/> H. Influenza <input type="checkbox"/> Neumococo <input type="checkbox"/>
23. Relación con brote: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
24. Complicaciones: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
25. Infección por varicela: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Complicaciones: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
26. Edad de presentación varicela _____
27. Relación con brote _____
28. Cuánto tiempo después? _____
29. Infección herpes zoster Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dolor <input type="checkbox"/> Vesículas <input type="checkbox"/> Atención médica <input type="checkbox"/> Complicaciones: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
30. Herpes simple: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ocular <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/>
31. Lactancia _____ tiempo
32. Alergias _____
33. Otras exantemáticas: Describir _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número del paciente

Iniciales del paciente

Fecha

--	--	--

--	--	--

--	--	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO

Estudio para determinar la frecuencia del antecedente del virus Varicela Zoster y vacunación en pacientes con Esclerosis Múltiple

Esta es una invitación para que usted participe voluntariamente en un estudio clínico. Por favor, lea la siguiente información cuidadosamente antes de dar su opinión sobre si desea o no participar.

NOMBRE DEL ESTUDIO:

“ESTUDIO PARA DETERMINAR LA FRECUENCIA DEL ANTECEDENTE DEL VIRUS VARICELA ZOSTER Y VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA”.

El propósito de este estudio es que al considerar la posible participación del virus de Varicela –zoster en la etiopatogenia de la Esclerosis Múltiple, se debe determinar inicialmente la frecuencia de dicha infección en este grupo de pacientes.

1. Se realizará un cuestionario de y se realizará toma de muestra sanguínea para determinación de anticuerpos que a usted se le efectuarían en una consulta de rutina.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria. No habrá ningún cambio en la atención médica convencional proporcionada por la institución, si decide no participar

CONSENTIMIENTO:

Yo: _____

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio clínico.

Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio clínico y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA

FECHA Y LUGAR

NOMBRE DEL MEDICO

FIRMA

FECHA Y LUGAR

TESTIGO

FIRMA

FECHA Y LUGAR

Nota: El testigo deber ser independiente a el paciente y al equipo de investigadores, por ejemplo, trabajadora social, secretaria, enfermera, otro médico, etc.

XI Referencias

1. Alter M, Olivares O. Multiple Sclerosis in Mexico. *Arch Neurol*. 1970;23:451-459.
2. Al-Shammari, S, Nelson R, Voevodin A. HHV-6 DNAemia in patients with multiple sclerosis in Kuwait. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(2): 122-124.
3. Alvarez R, Cour I *et al*. Detection of viral genomes of the Herpesviridae family in multiple sclerosis patients by means of the polymerase chain reaction. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica* 2000; 18(5): 223-228.
4. Alvarez R, Martin E *et al*. Prevalence of herpes virus DNA in MS patients and healthy blood donors. *Acta Neurol Scand* 2002; 105 (2): 95-99.
5. Bruce A, Cohen and Daniel D. Mikol. Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: Safety considerations *Neurology*, Dec 2004; 63: S28 - S32.
6. Corona T, Rodríguez JL *et al*. Multiple Sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery. *Neurología* 1996; 11:170-173.
7. Corona T, Román G. Multiple Sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2006; 26:1-3.
8. Dagleish A. Viruses and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; Suppl 169: 8-15.
9. De la Maza M, García J *et al*. Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. *Rev Neurol*. 2000; 31(5): 494-495.
10. Fernández R, Celma M. Virus y desmielinización : ¿por qué sospechar la implicación de virus en la etiología de la esclerosis múltiple?. *Rev Neurol*. 2002; 35(10): 964-972.
11. Gonzalez O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in México? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59:528-530.
12. Haahr S, Moller-Larsen A *et al*. Immunological parameters in multiple sclerosis patients with special reference to the herpes virus group. *Clinical and Experimental Immunology*. 1983; 51(2):197-206.
13. Haahr S, Plesner A *et al*. A role of late Epstein Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scan* 2004; 109(4):270-275.

14. Kantarci O *et al.* Natural History of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 17-38
15. Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248:180-183
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*. 1983; 33: 1444-52
17. Lubin F. Clinical Features and Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 1-15.
18. Lucchinetti c, Brück W *et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707-717.
19. Mc Donald WI *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines from the International Panel of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127
20. Marrie RA. Wolfson C. Multiple sclerosis and varicella zoster virus infection: a review. *Epidemiology & Infection*. 2001; 127(2):315-25.
21. Martyn C, Gale C *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997; Supplement 169: 3-7.
22. Montalban X. Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18:261-266
23. O'Connor K, Bar-Or A *et al.* The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Possible Roles of T and B Lymphocytes in Immunopathogenesis. *Journal of Clinical Immunology* 2001; 21(2):81-92.
24. Ordoñez G. Pineda B *et al.* Brief presence of varicella-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4):529-32
25. Perez-Cesari. Saniger M. Sotelo J. Frequent association of multiple sclerosis with varicella and zoster. *Acta Neurol Scand* 2005;112 (6): 417-419.
26. Ross R. The varicella zoster virus and multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(7): 533-5.
27. Ross R, Cheang M *et al.* Herpes Zoster and multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1999; 26(1): 29-32.

28. Ross R, Nicolle L *et al.* Varicella Zoster antibodies after herpes zoster, varicella and multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurologic Sciences* 1997 May; 24(2): 137-139.
29. Ross R, Nicolle L *et al.* The varicella zoster virus: a pilot trial of a potential therapeutic agent in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(1):63-8.
30. Sanders V, Felisan S *et al.* Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction. *Journal of Neurovirology* 1996;2(4): 249-58.
31. Tarrats R, Ordoñez G, Rios C, Sotelo J. Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans. *Acta Neurol Scand* 2002 Feb; 105(2):88-94.
32. Tremlett H, Evans J, Wiles C, Luscombe D. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM*. 2002 Nov; 95(11):753-6.
33. Velazquez-Quintana M, Macías M *et al.* Esclerosis Múltiple en México: un estudio multicéntrico. *Rev Neurol* 2003;36(11): 1019-1022.
34. Wandinger K, Jabs W *et al.* Association between clinical disease activity and Epstein Barr virus reactivation in MS. *Neurology* 2000;55(2).
35. Weishenker BG, Santrach P *et al.* Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS; a population based study. *Neurology* 1998;51:742-747.