



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**Uso de los anticuerpos séricos anti-Glicoproteína
Mielínica Oligodendrocitaria (GMO) y anti-Proteína
Básica de Mielina (PBM), como posibles marcadores
para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

**P R E S E N T A:
SANDRA VALENCIA SANCHEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ANDRÉS ROMERO ROJAS**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

Uso de los anticuerpos séricos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria (GMO) y anti-Proteína Básica de Mielina (PBM), como posibles marcadores para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

Que presenta la pasante: **Sandra Valencia Sanchez**

Con número de cuenta: **414008052** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de Diciembre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Andrés Romero Rojas	
VOCAL	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
SECRETARIO	M.V.Z. Angel Germán Martínez Sosa	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
2do. SUPLENTE	M. en C. Erik González Ballesteros	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

DEDICATORIAS

A mis padres, Francisco y María, por darme la oportunidad de seguir mis sueños, por apoyarme incondicionalmente en todas mis metas, por ser siempre el mejor ejemplo que pude tener, por ser mis guías, mi motor para seguir esforzándome día con día, para no desistir cuando la soledad de los cientos de kilómetros me hacían flaquear, porque sin su sacrificio, amor y apoyo, yo no lo hubiera logrado.

A mi Padre, que día con día, trabajó sin descanso para darnos lo mejor, para que pudiera seguir mis sueños, que con su ejemplo y tenacidad, formó a una mujer responsable, dedicada y persistente, me siento orgullosa y agradecida con la vida por tenerte. Gracias papá, por creer y confiar en mí, y aunque casi no te lo diga, te amo, siempre serás la persona a la que más admiró en este mundo.

A mi madre, que con su amor y ternura, me cobijaba entre sus brazos en mis peores días, que con sus apapachos, el miedo desaparecía y me daba fuerza para levantarme cuando estaba a punto de rendirme, gracias mamá, por todo los sacrificios que has hecho por nosotros, sin duda eres mi mejor amiga, le doy gracias a la vida por permitirme ser tu hija, te amo con todas mis fuerzas.

A mis hermanos, Fany, Ary, y Jona, por las risas de cada una de las tonterías que hacemos, o por las pelus tan tontas que tenemos, no me imagino la vida con otros hermanos, y a pesar de que ya casi no convivimos, se que ustedes están para mí, como yo para ustedes, los amo. A Fany, por apoyarme siempre, por ser uno de mis apoyos y ejemplos, por ser la mejor hermana mayor que pude tener, por darme la oportunidad de ser tía de esa hermosa criatura llamada María José, la vida no sería igual si ella no existiera. A Ary, por ser la mejor gran hermana pequeña, por darme los mejores regañones para levantarme, por permitirme ser ejemplo y apoyo. A Jona, por ser el mejor hermanito, por llegar a completar a nuestra gran familia, el último pedacito de los Valencia Sánchez, sin ti no sería lo mismo.

A mi familia, a mis abuelitas, Esperanza y Lucía; a mis abuelitos, Juan y Filiberto; A mis tías y tíos, en especial a mi tía Azucena, por motivarme a dar lo mejor de mí; a mis primas y primos, en especial a Jenny, por ser ejemplo de lo que es ser una mujer exitosa, responsable y guerrera; a mis sobrinos, en especial a María José, por ser la más pequeña de los Valencia Sánchez. Los amo familia.

A mi mejor amiga, Sandra, que además de compartir el mismo nombre, compartimos un pedacito de alma, por ser mi compañera de aventuras en este recorrido llamado vida, porque a pesar de la distancia siempre estás para mí, en las buenas y en las malas, por hacer de mis días mejores, te amo hermanita.

A mis amigos, Jesús, Karla, Mauricio e Itzel, que fueron parte de lo mejor que la FESC pudo darme, gracias por cada risa y momentos de estrés que compartimos, los amo mucho chicos.

A mi equipo de trabajo del CEDE, Dr. Andrés, Martitha, Juanita, Moisés, Isabel, Berenice, Noé, Laura, Dr. Gaby; por ser mi segunda familia, por estar para mí en mis peores y mejores momentos.

Al Dr. Andrés, por confiar y creer en mí, tanto como para invitarme a ser parte de esta gran familia, por darme la oportunidad de apoyarlo poco o mucho en este gran proyecto.

A Juanita, por ser más que una amiga, por ser mi abuelita adoptiva, por los apapachos en mis días grises, por ser ejemplo para mí.

A mis amigos, Moisés, Isabel, Bianca, Geovanni, por soportarme en mis peores días, por hacerme reír con sus ocurrencias, por aconsejarme y estar para mí, en mis peores y mejores días. Gracias, los quiero mucho.

A Víctor, por ser uno de las primeras personas que creyó en mí y que me motivó para ser parte de la mejor universidad de México, sé que donde quiera que estés, compartes conmigo mi felicidad, te quiero mucho amigo, descansa en paz.

A Pedro Trejo, por ser mi amigo y compañero de aventuras, por apoyarme durante este proceso, por compartir conmigo parte de este recorrido llamado vida.

A ellos, que aunque aún no están conmigo, sé que un día lo estarán, aún no existen y ya los amo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas y permitirme ser parte de ella, por darme las herramientas necesarias para formarme como profesionalista.

A cada uno de los profesores que a lo largo de mi formación académica, con su ejemplo y dedicación, me enseñaron la mayor parte de todos los conocimientos con los que hoy día cuento. Sin ustedes no hubiera podido llegar adonde hoy estoy, muchas gracias.

Al Dr. Andrés por ser mi mentor, por confiar y creer en mí, por apoyarme en mi crecimiento profesional, gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ABREVIATURAS	X
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVO GENERAL	4
3.1. Objetivos particulares	4
4. JUSTIFICACIÓN	5
5. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LAS ESTRUCTURAS DEL SISTEMA NERVIOSO IMPLICADAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	7
5.1. Generalidades	7
5.2. Tejido Nervioso	8
5.2.1. Neuronas	8
5.2.1.1. Clasificación de la neuronas	11
5.2.2. Neuroglia	12
5.2.2.1. Neuroglia del Sistema Nervioso Central (SNC)	13
5.2.2.2. Neuroglia del Sistema Nervioso Periférico (SNP)	14
5.2.3. Mielina y mielinización	15
5.2.4. Transmisión de señales en las neuronas	18
5.2.4.1. Señales eléctricas	18
5.2.4.1.1. Canales iónicos	19
5.2.4.1.2. Potencial de membrana en reposo	19
5.2.4.1.3. Potencial local o graduado	20
5.2.4.1.4. Potencial de acción	20
5.2.4.2. Señales sinápticas	23
5.2.4.2.1. Sinapsis eléctricas	23
5.2.4.2.2. Sinapsis químicas	23
5.2.4.2.2.1. Neurotransmisores	25
5.2.5. Regeneración y reparación del tejido nervioso	26
5.3. Sistema Nervioso Central (SNC)	26
5.3.1. Encéfalo	26

5.3.1.1.	Cubiertas protectoras del encéfalo.....	26
5.3.1.2.	Líquido cefalorraquídeo	28
5.3.1.3.	Flujo sanguíneo encefálico y barrera Hematoencefálica.....	29
5.3.1.4.	Estructuras del encéfalo	30
5.3.1.4.1.	Romboencéfalo	30
5.3.1.4.1.1.	Bulbo raquídeo	31
5.3.1.4.1.2.	Protuberancia (puente)	31
5.3.1.4.1.3.	Cerebelo	32
5.3.1.4.2.	Mesencéfalo	33
5.3.1.4.2.1.	Formación reticular	34
5.3.1.4.3.	Prosencéfalo	34
5.3.1.4.3.1.	Diencefalo	34
5.3.1.4.3.1.1.	Tálamo	35
5.3.1.4.3.1.2.	Hipotálamo	35
5.3.1.4.3.1.3.	Epitálamo	37
5.3.1.4.3.2.	Telencéfalo	37
5.3.1.4.3.2.1.	Cerebro	37
5.3.1.4.3.2.2.	Sistema límbico.....	41
5.3.2.	Medula espinal	42
5.3.2.1.	Anatomía externa	43
5.3.2.1.1.	Meninges	44
5.3.2.2.	Anatomía interna.....	44
5.4.	Sistema Nervioso Periférico (SNP)	46
5.4.1.	Revestimientos conectivos de los nervios.....	47
5.4.2.	Nervios craneales	47
5.4.3.	Nervios espinales.....	50
6.	ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO IMPLICADOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	52
6.1.	Generalidades.....	52
6.1.1.	Funciones	53
6.2.	Inmunidad innata.....	53
6.2.1.	Inflamación.....	57
6.2.2.	Fagocitosis	59

6.3.	Inmunidad adaptativa (específica)	61
6.3.1.	Maduración de las células T y B	62
6.3.2.	Tipos de inmunidad adaptativa	63
6.3.3.	Selección clonal: principio	63
6.3.4.	Antígenos del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC)	65
6.3.4.1.	Procesamiento de antígenos exógenos	66
6.3.4.2.	Procesamiento de antígenos endógenos	67
6.3.5.	Inmunosinaptosoma	69
6.3.6.	Citocinas	69
6.4.	Inmunidad celular	71
6.4.1.	Activación y selección clonal de los linfocitos T helper	71
6.4.2.	Activación y selección clonal de los linfocitos T citotóxicos	72
6.5.	Inmunidad humoral	74
6.5.1.	Activación y selección clonal de linfocitos B	74
6.5.2.	Anticuerpos	76
6.5.2.1.	Acciones de los anticuerpos	77
6.5.2.2.	Función del sistema del complemento en la inmunidad	77
6.6.	Autoinmunidad	80
6.7.	Respuesta inmune del Sistema Nervioso Central	81
6.7.1.	Propiedades inmunológicas de las células de la microglía	82
6.7.2.	Propiedades inmunológicas de los astrocitos	82
6.7.3.	Activación de las células B en el SNC	82
7.	ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)	84
7.1.	Definición	84
7.2.	Antecedentes históricos	85
7.3.	Clasificación clínica	86
7.4.	Epidemiología	88
7.5.	Etiología	91
7.6.	Factores predisponentes	92
7.7.	Signos y síntomas	96
7.8.	Fisiopatología	99
7.9.	Historia natural de la enfermedad	104
7.10.	Diagnóstico	104
7.10.1.	Criterios para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple	110

7.10.1.1.	Criterios de Schumacher	110
7.10.1.2.	Criterios de Poser	111
7.10.1.3.	Criterios de McDonald 2010 y 2017	112
7.10.2.	Pruebas paraclínicas.....	114
7.10.2.1.	Resonancia magnética nuclear (RMN)	114
7.10.2.1.1.	Criterios de J. K. Swanton et al. (2006 y 2007) de DIS por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2010	116
7.10.2.1.2.	Criterios de X. Montalban et al. (2010) de DIT por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2010	117
7.10.2.1.3.	Criterios de DIS y DIT por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2017	118
7.10.2.2.	Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)	118
7.10.2.2.1.	Evaluación de la barrera Hematoencefálica.....	119
7.10.2.2.2.	Estudio inmunológico del líquido cefalorraquídeo	119
7.10.2.2.2.1.	Métodos cuantitativos	120
7.10.2.2.2.2.	Métodos cualitativos. Detección de bandas oligoclonales (BOC) de IgG	120
7.10.2.3.	Potenciales evocados (PE)	123
7.10.2.3.1.	Potenciales evocados visuales	123
7.10.2.3.2.	Potenciales evocados auditivos de tronco	124
7.10.2.3.3.	Potenciales evocados somatosensitivos.....	124
7.10.2.3.4.	Potenciales evocados motores	124
7.10.3.	Otros marcadores biológicos.....	125
8.	RELACIÓN DE ANTICUERPOS SÉRICOS ANTI-GLICOPROTEÍNA MIELÍNICA OLIGODENDROCITARIA Y ANTI-PROTEÍNA BÁSICA DE MIELINA CON EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	128
8.1.	Anticuerpos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria	128
8.2.	Anticuerpos anti-Proteína Básica de Mielina.....	131
9.	PROPUESTA DE ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO QUE INCLUYE EL USO DE LOS ANTICUERPOS ANTI PROTEÍNAS GMO y PBM	134
10.	PRONÓSTICO	136
11.	TRATAMIENTO	138

11.1.	Tratamiento modificador de la enfermedad.....	138
11.2.	Tratamiento de las exacerbaciones o brotes.....	142
11.3.	Tratamiento sintomático.....	143
11.4.	Tratamiento de rehabilitación o fisioterapia.....	144
11.5.	Nuevos terapéuticos	144
11.6.	Terapias complementarias y alternativas.....	145
12.	PREVENCIÓN	147
13.	CASO CLÍNICO	149
14.	CONCLUSIONES	164
	REFERENCIAS	165

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	División del sistema nervioso	8
Figura 2.	Estructura neuronal	10
Figura 3.	Células de Purkinje y piramidales.....	12
Figura 4.	Células de la neuroglia del SNC.....	14
Figura 5.	Células de la neuroglia del SNP	15
Figura 6.	Axones mielínicos y amielínicos en el SNP	16
Figura 7.	Oligodendrocito	17
Figura 8.	Potencial de acción	22
Figura 9.	Sinapsis química	24
Figura 10.	Membranas protectoras del encéfalo	27
Figura 11.	Localización de los ventrículos en el encéfalo.....	29
Figura 12.	Encéfalo	30
Figura 13.	Cerebro	38
Figura 14.	Lóbulos cerebrales	40
Figura 15.	Componentes del sistema límbico.....	42
Figura 16.	Anatomía macroscópica de la médula espinal	45
Figura 17.	Nervios craneales.....	50
Figura 18.	Nervios espinales	51
Figura 19.	Reacción inflamatoria local aguda.....	59
Figura 20.	Fases de la fagocitosis	60
Figura 21.	Esquema general de la inmunidad adaptativa.....	64
Figura 22.	Procesamiento de antígenos exógenos	67
Figura 22.	Procesamiento de antígenos endógenos	68
Figura 24.	Activación y selección clonal de los linfocitos T helper (CD4+).....	72
Figura 25.	Activación y selección clonal de los linfocitos T citotóxicos (CD8+)....	73
Figura 26.	Activación y selección clonal de linfocitos B.....	75
Figura 27.	Estructura de la inmunoglobulina G.....	76
Figura 28.	Funciones del sistema del complemento	80
Figura 29.	Áreas del sistema nervioso central afectadas por la esclerosis múltiple.....	84
Figura 30.	Tipos de EM	88
Figura 31.	Mapa de distribución geográfica y prevalencia mundial de la EM	90
Figura 32.	Signos y síntomas principales de la esclerosis múltiple	99

Figura 33. Mecanismos de patogenia implicados en la esclerosis múltiple.....	103
Figura 34. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala Ampliada del Estado de Discapacidad) para la evaluación clínica de la esclerosis múltiple	109
Figura 35. Resonancia magnética en la EM, con secuencias ponderadas en T2, T1 y T1 con gadolinium.....	116
Figura 36. Áreas características en las que se localizan las lesiones de la esclerosis múltiple	117
Figura 37. Patrones de BOC de IgG en el suero y LCR.....	121
Figura 38. Algoritmo de diagnóstico de EM.....	134
Figura 39. Algoritmo de diagnóstico de EM (cont.).....	135
Figura 40. Estrategias terapéuticas en EM	141

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación estructural, de acuerdo al número de prolongaciones que afloran de su cuerpo celular.....	11
Tabla 2.	Clasificación funcional, de acuerdo a la dirección en la que se transmite el impulso nervioso (potencial de acción) con respecto al SNC	12
Tabla 3.	Tipo, estructura y función de las células de la neuroglia del SNC....	13
Tabla 4.	Tipo, estructura y función de las células de la neuroglia del SNP....	15
Tabla 5.	Comparación de las proteínas que constituyen la mielina en el SNC y SNP, del adulto.....	17
Tabla 6.	Canales iónicos en las neuronas	19
Tabla 7.	Neurotransmisores de moléculas pequeñas y neuropéptidos.....	25
Tabla 8.	Funciones de los hemisferios cerebrales	39
Tabla 9.	Resumen de los componentes y funciones principales de los nervios craneales.....	48
Tabla 10.	Resumen de las defensas innatas	55
Tabla 11.	Resumen de las citocinas que tienen mayor participación en las respuestas inmunológicas.....	70
Tabla 12.	Resumen de los cinco tipos de anticuerpos.....	78
Tabla 13.	Signos y síntomas presentes en la EM	97
Tabla 14.	Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple	105
Tabla 15.	Criterios de Schumacher.....	110
Tabla 16.	Criterios de Poser	111
Tabla 17.	Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de esclerosis múltiple.....	113
Tabla 18.	Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple.....	114
Tabla 19.	Patrones de bandas oligoclonales (BOC)	121
Tabla 20.	Diferencias entre los dos tipos de BOC en el LCR.....	122
Tabla 21.	Presencia de bandas oligoclonales en otros padecimientos.....	122
Tabla 22.	Resumen de la evidencia paraclínica en el diagnóstico de esclerosis múltiple.....	125

Tabla 23.	Biomarcadores en suero y LCR con poder diagnóstico, pronóstico, diferencial entre formas clínicas, y de respuesta al tratamiento, en EM.....	127
Tabla 24.	Causas de muerte en pacientes con EM	137
Tabla 25.	Indicadores favorables y desfavorables en la EM	137
Tabla 26.	Resumen de las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en el tratamiento de la esclerosis múltiple.....	140
Tabla 27.	Tratamiento sintomático en EM.....	143
Tabla 28.	Fármacos en distintas fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la EM	145
Tabla 29.	Factores que pueden ayudar a prevenir EM	147
Tabla 30.	Perfil reumático, del 14 de Febrero de 2015	151
Tabla 31.	Resonancia magnética de cráneo con contraste y angi resonancia, del 18 de Febrero de 2015.....	151
Tabla 32.	Bandas oligoclonales IgG, del 3 de Marzo de 2015	152
Tabla 33.	Tasa de síntesis de IgG, del 3 de Marzo de 2015.....	152
Tabla 34.	Proteína básica de mielina, del 3 de Marzo de 2015	152
Tabla 35.	Biometría hemática (BH), del 14 de Marzo de 2015	152
Tabla 36.	Química sanguínea, de 6 elementos, del 14 de Marzo de 2015	153
Tabla 37.	Examen general de orina (EGO), del 14 de Marzo de 2015	153
Tabla 38.	Coprológico, del 14 de Marzo de 2015	154
Tabla 39.	Ac. Anti- Nucleares, del 20 de Marzo de 2015.....	155
Tabla 40.	Deshidrogenasa láctica, del 20 de Marzo de 2015	155
Tabla 41.	Tiempos de Coagulación, del 23 de Marzo de 2015.....	155
Tabla 42.	Potenciales evocados, del 7 de Abril de 2015	155
Tabla 43.	Perfil hormonal femenino con Ac. Anti-Tiroideos, del 10 de Abril de 2015	156
Tabla 44.	Ac. Anti-Mielina, del 29 de Abril de 2015	157
Tabla 45.	Perfil de TORCH IgG, del 29 de Abril de 2015.....	157
Tabla 46.	Perfil de TORCH IgM, del 03 de Julio de 2015	157

ABREVIATURAS

Ab	Anticuerpos (Antibody)
ADE	Amplitud de Distribución Eritrocitaria
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid)
ADH	Hormona Antidiurética (Antidiuretic Hormone)
Ag	Antígenos
BAFF	Factor Activador de Células B (B-Cell Activating Factor)
BHE	Barrera Hematoencefálica
BS	Barrera Sangre
BCR	Receptor de Células B (B-cell Receptor)
BOC	Bandas Oligoclonales
C	Cervical
CCP	Péptido Citrulinado Cíclico (Cyclic Citrullinated Peptide)
CD	Cluster of Differentiation
CHCM	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media
cm	Centímetro
Co	Coxígeos
Cont	Continuación
CPA	Células Presentadoras de Antígenos
CTLR	Receptores de Lectina de Tipo C (C-type Lectin-like Receptor)
CUD	Centro Universitario de Diagnóstico
DAMP	Patrones Moleculares Asociados con el Daño-Alarminas (Damage Associated Molecular Pattern)
DIS	Diseminación en el Espacio (Dissemination in Space)
DIT	Diseminación en el Tiempo (Dissemination in Time)
dL	Decilitro
DMT	Terapia Modificadora de la Enfermedad (Disease Modifying Therapie)
EDSS	Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale)
EM	Esclerosis Múltiple
EMCD	Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida
EMPS	Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria
EMPP	Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria
EMPR	Esclerosis Múltiple Progresiva Recidivante o Progresiva Recurrente
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente o Recidivante Remitente
fl	Femtolitros
FLAIR	Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido (Fluid Attenuated Inversion Recovery)
Fig	Figura
g	Gramos
Gd	Gadolinio
GMO	Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria
h	Hora

HCM	Hemoglobina Corpuscular Media
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos (Human Leukocyte Antigen)
HSP	Proteínas de Choque Térmico (Heat Shock Proteins)
ICAM-1	Moléculas de Adhesión Intercelulares (Intercellular Adhesion Molecule 1)
IEF	Isoelectroenfoque
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
INF	Interferón
INR	International Normalized Ratio
L	Litro
LB	Linfocito B
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LT	Linfocito T
LTc	Linfocitos T citotóxicos
LTh	Linfocitos T helper
LTreg	Linfocitos T reguladores
MAG	Glicoproteína Asociada a la Mielina
mg	Miligramos
µg	Microgramos
MHC	Complejo Principal de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex)
mL	Mililitro
µL	Microlitros
mm	Milímetros
MMP	Metaloproteinasas (Matrix Metalloproteinases)
mUI	Miliunidades Internacionales
mV	Milivoltios
NLR	Receptor de Tipo NOD (NOD Like Receptors)
NK	Natural Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Potencial de Acción
PAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (Pathogen Associated Molecular Pattern)
PBM	Proteína Básica de Mielina
PE	Potenciales Evocados
pg	Picogramos
PLP	Proteolípido Proteico
PRRs	Receptores de Reconocimiento de Patrones (Pattern Recognition Receptors)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

RLR	Receptores de Helicasa Similares a RIG (RIG-I Like Receptor)
S	Suero
SI	Sistema Inmunitario
SN	Sistema Nervioso
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNE	Sistema Nervioso Entérico
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNS	Sistema Nervioso Somático
T	Torácica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCR	Receptores de Células T (T-cell Receptor)
TLR	Receptor de Tipo Toll (Toll Like Receptor)
TNF	Factor de Necrosis Tumoral (Tumor Necrosis Factor)
TORCH	Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes Simple.
TP	Tiempo de Protrombina
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
UI	Unidades Internacionales
VCAM-1	Moléculas de Adhesión Vasculares (Vascular Cell Adhesion Protein 1)
VCM	Volumen Corpuscular Medio
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPM	Volumen Plaquetario Media

1. RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria, que afecta a toda la sustancia blanca del SNC. Se caracteriza por presentar áreas multifocales de desmielinización conocidas como placas; afecta a pacientes entre los 20 y 50 años de edad, en su mayoría mujeres, teniendo mayor incidencia en el hemisferio Norte que a nivel del Ecuador. Entre los principales factores implicados en su desarrollo se encuentran las infecciones virales, la latitud, la vitamina D, el tabaquismo, los factores genéticos y el estrés crónico. Esta patología se produce a partir de una respuesta inmunológica anormal, que genera una serie de procesos inflamatorios que lesionan y degeneran a la vaina de mielina y a los oligodendrocitos, dicho daño provoca los diferentes signos y síntomas, como la neuritis óptica, diplopía, nistagmos, ataxia, espasmos, hipoestesias, parestesias, espasticidad, entre muchos otros, por lo que resulta complicada de diagnosticar, pues suele confundirse con muchas otras patologías, siendo obligatorio el diagnóstico de exclusión, en donde la búsqueda de lesiones desmielinizantes que se diseminan a través del espacio y tiempo, se debe realizar activamente mediante pruebas paraclínicas como la resonancia magnética (RM), el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), las bandas oligoclonales (BOG) y los potenciales evocados (PE); pruebas que han permitido establecer los criterios de McDonald 2010 y 2017. Cabe señalar que actualmente dichas pruebas no son completamente confiables para el diagnóstico de EM, por lo que la búsqueda de mejores marcadores biológicos es activa, así pues, de acuerdo a las evidencias fisiopatológicas, los anticuerpos (Ac) pueden reflejar la presencia, naturaleza e intensidad de una enfermedad. Por lo tanto, podrían ser potencialmente útiles como marcadores diagnósticos, de clasificación y actividad clínica de la EM; de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, se encontró que hasta la fecha no se han detectado Ac específicos relacionados con la EM, pero a pesar de ello, algunos de estos Ac ya han sido blancos de diversas investigaciones, como lo son los anticuerpos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria (GMO) y los anti-Proteína Básica de Mielina (PBM); debido al papel que juegan en la estructura de la mielina. Así pues, aunque algunos estudios evidencian la relación de la presencia en suero de estos anticuerpos con el posible diagnóstico de EM, estos aún no se encuentran bien estudiados, por lo que su utilización debe ser complementaria a la evaluación del paciente con los criterios de McDonald.

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Esclerosis Múltiple (EM), es considerada una enfermedad neurodegenerativa (OMS y OPS, 2008), cuya prevalencia a nivel mundial, a lo largo de los años ha ido aumentando. Un claro ejemplo de lo anterior, es que aumento de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013, y para el 2017 se registraron aproximadamente 2.5 millones de casos (Bertado, et al., 2016).

En México, la prevalencia actual es de 15 a 18 casos por cada 100 000 habitantes, por lo que hay entre 20 mil a 25 mil personas que presentan EM en todo el país, las cuales se encuentran entre los 20 y 35 años de edad (Domínguez, et al., 2012; Comunicación Social IMSS, 2017; DGCSUNAM, 2017).

Se puede definir esta enfermedad neurodegenerativa como una patología desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta al cerebro, tronco del encéfalo, médula espinal y a toda la sustancia blanca del sistema nervioso central. Es caracterizada por presentar áreas multifocales de desmielinización, pérdida de oligodendritas, formación de procesos cicatriciales astrocíticos y daño axonal (Balicevic y Robles, 2006; Bártulos, et al., 2015; Ebers, 2008; Rodríguez, 2012). Es, con excepción de los traumatismos, la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en los adultos jóvenes y de mediana edad y constituye la forma más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central (SNC) (Balicevic y Robles, 2006).

Se sabe que puede afectar principalmente a pacientes que se encuentren entre los 20 y 50 años de edad (Bártulos, et al., 2015), siendo las mujeres las que resultan mayormente afectadas en comparación con los hombres, en una relación 3:1 (Lyncet, 2006; Comunicación Social IMSS, 2017; DGCS UNAM, 2017), así mismo se tienen indicios de que las personas de raza blanca suelen padecerla en mayor proporción, siendo muy extraño que se presente en medios rurales y por tanto, predominando en niveles sociales medios y altos (Balicevic y Robles, 2006).

A pesar de los grandes avances de la ciencia en los últimos años y a las diferentes investigaciones realizadas en torno a esta enfermedad, sigue siendo de etiología

desconocida, por lo cual, su diagnóstico, prevención y tratamiento no ha mejorado, cabe señalar entonces, que la mayoría de los investigadores concuerdan en que la EM se produce a partir de la destrucción de la mielina (Rubio, 2002; Rowan, 2002) y que el daño generado provoca que la transmisión de las señales sinápticas y eléctricas entre las neuronas del sistema nervioso central y las diferentes partes del cuerpo se vean interrumpidas (Rowan, 2002), propiciando así los diferentes signos y síntomas de dicha enfermedad (Rodríguez, 2012).

De acuerdo a diversas evidencias fisiopatológicas características de la EM, el daño generado a la mielina puede deberse a una respuesta anormal del sistema inmune, en la cual, los anticuerpos (Ac) reflejan la presencia, naturaleza e intensidad de esta. Por lo tanto, podrían ser potencialmente útiles al clasificar la enfermedad, en el uso como marcadores diagnósticos. Cabe mencionar, que algunos de estos Ac, han sido blanco de diversas investigaciones, como lo son los anticuerpos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria (GMO) y los anti-Proteína Básica de Mielina (PBM), esto debido al papel que juegan en la estructura de la mielina (E. T. Lim, et al., 2005; Gabilondo, Saiz y Graus, 2010).

Debido a lo anterior, en este estudio se realizará la búsqueda bibliohemerográfica y de tipo electrónico aunado a un caso clínico, para establecer información útil y actualizada respecto a esta enfermedad y tratar de establecer una posible relación entre los anticuerpos anti-GMO, anti-PBM y el diagnóstico de EM, generando así una propuesta de mejora en el algoritmo de diagnóstico.

3. OBJETIVO GENERAL

Establecer una relación entre la detección de anticuerpos séricos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria (GMO), anti-Proteína Básica de Mielina (PBM) y el desarrollo de la Esclerosis Múltiple (EM), mediante una revisión bibliohemerográfica actualizada, que abarque del año 2000 al 2018, y el análisis de un caso clínico con el fin de proponer a ambos anticuerpos como pruebas adicionales en el diagnóstico de esta enfermedad y así mismo proponer un algoritmo de diagnóstico que los incluya.

3.1. Objetivos particulares

1. Conocer las generalidades de la EM y comprender la importancia de proponer un algoritmo de diagnóstico.
2. Conocer de forma general, la anatomía y fisiología del Sistema Nervioso así como del Sistema Inmunológico, implicado en la EM.
3. Documentar la información más actual presente en diversas fuentes de información, acerca del diagnóstico, tratamiento y prevención de la EM.

4. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día, en México existen de 15 a 18 casos de Esclerosis Múltiple (EM) por cada 100 mil habitantes, afectando aproximadamente a cerca de 20 mil personas, las cuales se encuentran entre los 20 y 35 años de edad, mientras que a nivel mundial afecta en promedio a 2.5 millones de personas (DGCS UNAM, 2017), el número de casos cada día va en aumento, afectando la calidad de vida de las personas que la padecen; dicho aumento se encuentra relacionado en gran parte a la falta de información de la EM, ya que a pesar de las investigaciones que se han llevado a cabo a lo largo de los años aún no se ha logrado obtener en gran medida información relevante que permita realizar un diagnóstico confiable de dicha patología.

Así mismo en México, debido a que el sistema de salud es deficiente y al bajo presupuesto por parte del gobierno, existe un grave problema en el diagnóstico de muchas enfermedades, y la EM no es la excepción, ya que existe evidencia de que hay pacientes a los que diagnosticaron con dicha enfermedad sin evidencia clínica que lo confirmara, lo que demuestra que hacen falta pruebas clínicas que brinden resultados confiables para establecer un diagnóstico preciso. Es por ello, que es importante documentar los avances que se tienen hasta el momento, así como conocer información actual acerca de la posible etiología, de los factores predisponentes, los signos y síntomas, la fisiopatología, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento.

De acuerdo al daño que la EM genera en el sistema nervioso central, los pacientes van presentando discapacidad física cada vez más severa conforme la enfermedad avanza, impidiendo en el 50 a 80 % de los casos, la deambulaci3n a 15 años del inicio de esta, por lo que terminan necesitando ayuda para poder caminar. Mientras que la mayoría de los pacientes acaban padeciendo discapacidad neurol3gica progresiva y al cabo de 30 años, el 50 % de los pacientes est3 restringido en su casa. Destacando que la expectativa de vida de los pacientes es de 25 a 35 años después del inicio de la enfermedad, teniendo el pico de mortalidad entre los 55 y 64 años de edad (Domínguez, et al., 2012; Rubio, 2002).

Cabe mencionar, que con base a los estudios que se tienen hoy en día, la EM es de etiología desconocida, pero considerada en su mayor parte de origen autoinmune, por lo que, es de gran importancia considerar el uso de anticuerpos séricos contra la Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria (GMO) y la Proteína Básica de Mielina (PBM) para el diagnóstico diferencial de dicha enfermedad, ya que estas juegan un papel importante en la estructura de la mielina, además de que no se debe perder de vista el hecho de que el sistema inmune está implicado en esta patología por lo que, al encontrar una relación de estos dos anticuerpos con la EM se podrían proponer como pruebas adicionales al abanico de pruebas paraclínicas y criterios que conforman el algoritmo de diagnóstico de la EM. Generando así, mediante las habilidades adquiridas durante la carrera de Bioquímica Diagnóstica, un nuevo y mejorado algoritmo de diagnóstico, que incluya la utilización de dichos anticuerpos para el diagnóstico diferencial de la EM, lo que permitirá brindar a los pacientes tentativos de esta enfermedad, un diagnóstico eficaz y certero, que les permita mejorar su calidad y expectativa de vida mediante un tratamiento oportuno para retrasar la discapacidad ocasionada por la enfermedad.

5. ANATOMIA Y FISILOGIA DE LAS ESTRUCTURAS DEL SISTEMA NERVIOSO IMPLICADAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

5.1. Generalidades

El sistema nervioso (SN) pesa aproximadamente 2 Kg y representa alrededor del 3 % del peso corporal total, es uno de los más pequeños y más complejos de los sistemas y aparatos del cuerpo (Tortora y Derrickson, 2018).

Desde el punto de vista estructural, todos los órganos del sistema nervioso se clasifican en dos grandes subdivisiones: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (Fig. 1) (Rodríguez, 2012).

El **sistema nervioso central (SNC)** está compuesto por el encéfalo y la médula espinal; que están rodeados y protegidos por el cráneo y la columna vertebral (Saladin, 2013), mientras que el **sistema nervioso periférico (SNP)** está formado por todo el tejido nervioso que se encuentra fuera de la médula espinal; compuesto básicamente por nervios craneales y espinales, ganglios, plexos entéricos y receptores sensoriales (Fig. 1).

En conjunto, ambos sistemas llevan a cabo un complejo grupo de diversas tareas, que pueden ser agrupadas en 3 funciones básicas: sensitiva (aférente), integradora (de proceso) y motora (eferente).

- **Función sensitiva:** los receptores sensitivos detectan los estímulos internos y externos, para ser transportados hacia el encéfalo y la médula espinal a través de los nervios craneales y espinales.
- **Función integradora:** el sistema nervioso procesa la información sensitiva, analizando y tomando decisiones para efectuar las respuestas adecuadas (integración).
- **Función motora:** una vez que la información sensorial ha sido integrada, el sistema nervioso puede generar una respuesta motora adecuada, activando efectores (músculos y glándula) a través de los nervios craneales y espinales (Tortora y Derrickson, 2018).

Dichas funciones pueden llevarse a cabo gracias al tejido nervioso que compone el sistema.

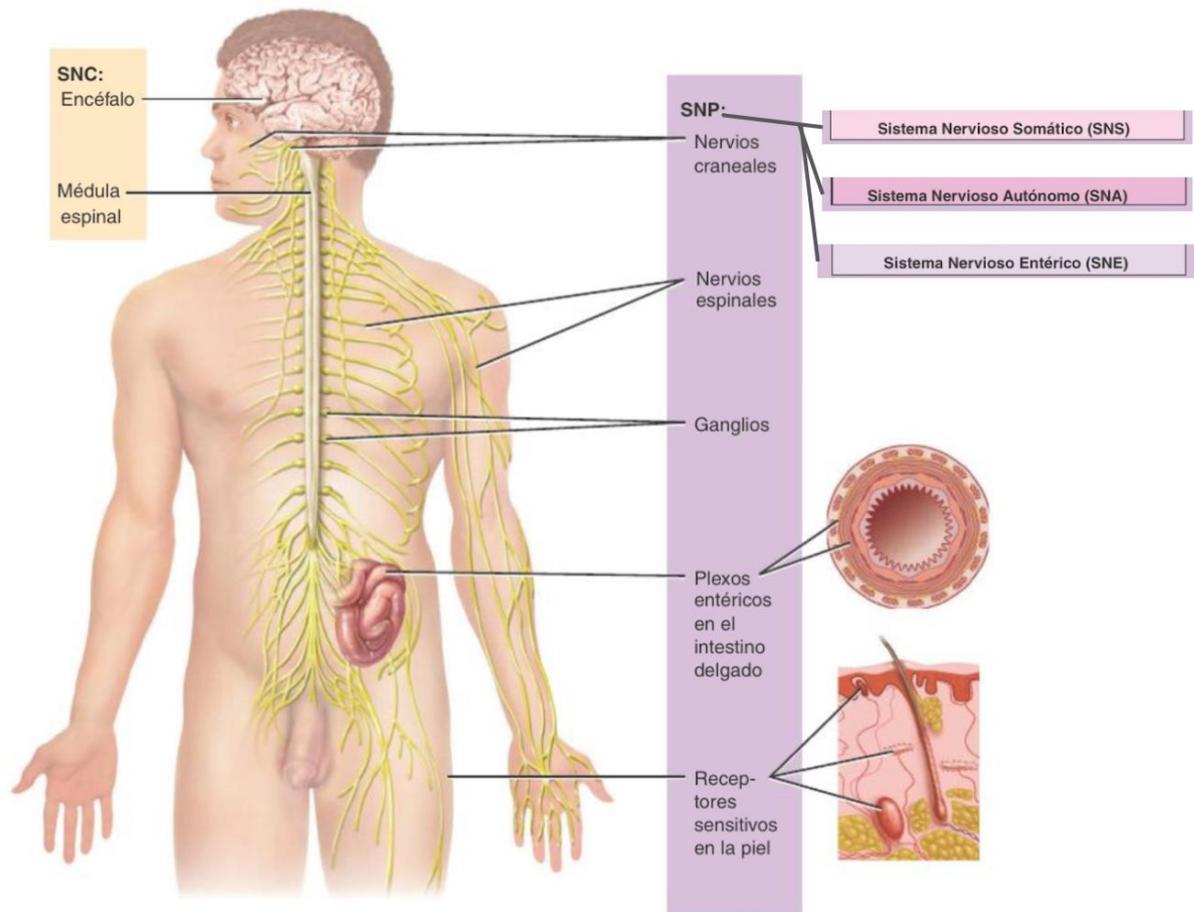


Figura 1. División del sistema nervioso. Se ilustran los principales componentes del SN (encéfalo, médula espinal, nervios craneales y espinales, ganglios, plexos entéricos y receptores sensitivos), así como su división (SNC, SNP, SNS, SNA, SNE) (Modificada de Tortora y Derrickson, 2018).

5.2. Tejido nervioso

Aunque es complejo, el tejido nervioso está compuesto básicamente por dos tipos de células que difieren estructuralmente según su localización en el SNC o SNP: las neuronas y la neuroglia (células de soporte) (Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.1. Neuronas

Las neuronas son células nerviosas altamente especializadas que carecen de división mitótica, las cuales realizan la mayoría de las funciones propias del SN, teniendo tres propiedades fisiológicas fundamentales para comunicarse con otras células como:

- 1) **Excitabilidad eléctrica (irritabilidad):** la capacidad para responder a un estímulo, y convertirlo en un potencial de acción (impulso nervioso).
- 2) **Conductividad:** las neuronas producen señales eléctricas que son conducidas con rapidez a distintas células en diversos lugares.
- 3) **Secreción:** al llegar la señal eléctrica al final de una fibra nerviosa, la neurona secreta **neurotransmisores** químicos (moléculas liberadas de una vesícula sináptica, que excita o inhibe otra neurona, fibra muscular o célula glandular) que cruzan la separación, y estimulan la siguiente célula (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

Casi todas las neuronas están constituidas por 3 partes esenciales (Fig. 2):

- 1) **Cuerpo celular (pericarion o soma):** contiene el núcleo, el citoplasma y los típicos orgánulos celulares como mitocondrias, lisosomas, aparato de Golgi, ribosomas, citoesqueleto (constituido por microtúbulos y neurofibrillas), cuerpos de Nissl (condensaciones del retículo endoplasmático rugoso).
- 2) **Dendritas (déndron-, árbol):** conforman la porción receptora o de entrada de una neurona. Sus membranas plasmáticas contienen numerosos sitios receptores para la fijación de mensajeros químicos provenientes de otras células. Generalmente estas son cortas, aguzadas y presentan múltiples ramificaciones.
- 3) **Axón (áxon-, eje):** propaga los impulsos nerviosos entre neuronas, fibras musculares o células glandulares. Este es una proyección cilíndrica larga y fina, que generalmente se une con el cuerpo celular en una elevación cónica denominada cono axónico. El axoplasma (citoplasma) del axón está rodeado por el axolema (membrana), y tiene ramificaciones colaterales axónicas que terminan en el axón terminal o telodendrón, el cual se ensancha para formar bulbos sinápticos terminales; en las neuronas autónomas forman una cadena de porciones ensanchadas denominada varicosidades; en ambos se almacenan neurotransmisores. El axón se encuentra rodeado por la **vaina de mielina**, que es una cubierta con múltiples capas, formada por lípidos y proteínas, que los aísla y aumenta la velocidad del impulso nervioso (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

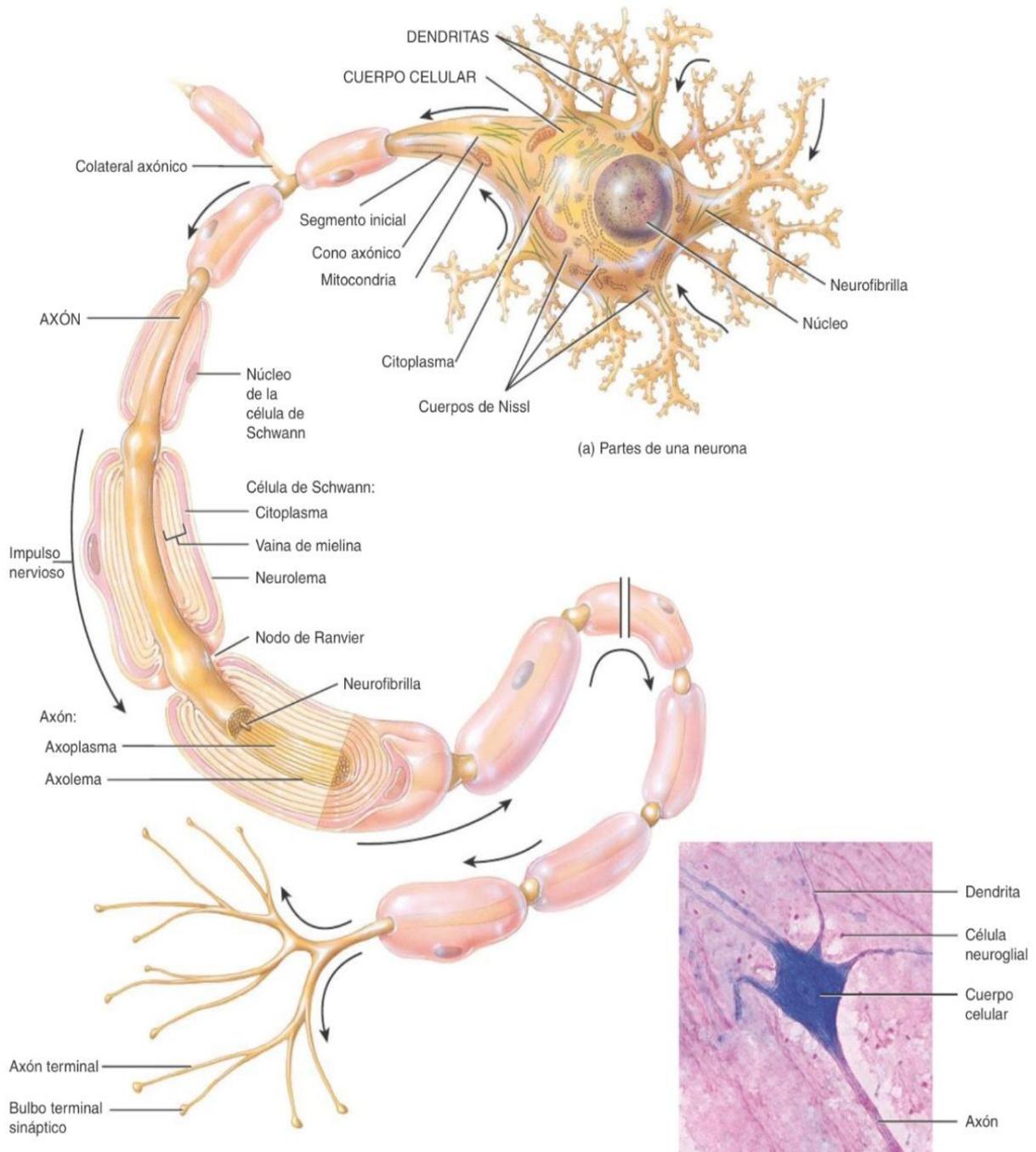


Figura 2. Estructura neuronal. Se observan las estructuras básicas que componen a la neurona (cuerpo celular, axón, dendritas), así como la dirección en la que fluye el impulso nervioso (Tortora y Derrickson, 2018).

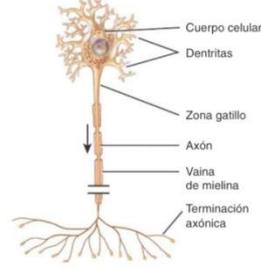
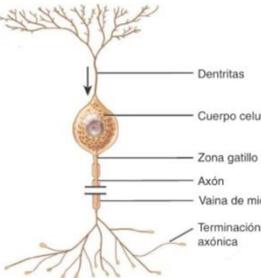
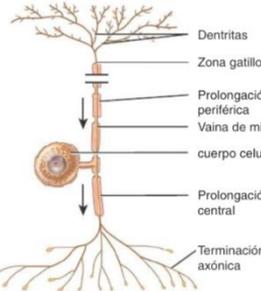
No todas las neuronas concuerdan con la descripción anterior, pues presentan diversas formas y tamaños, sus cuerpos celulares tiene un diámetro de 5-135 μ , mientras que el del axón es de 1 a 20 μ , y su largo va de algunos cuantos milímetros a más de un metro; en cuanto al patrón de ramificación de las dendritas, este es variado y distintivo de cada clase de neurona en diferentes sectores del sistema nervioso, algunas pueden carecer de axón (algunas neuronas de la retina y del

encéfalo) o tenerlos muy cortos. Dichas características estructurales permiten clasificar a las neuronas (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.1.1. Clasificación de las neuronas

Para la clasificación se utilizan tanto características estructurales (Tabla 1) como funcionales (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación estructural, de acuerdo al número de prolongaciones que afloran de su cuerpo celular (Tortora y Derrickson, 2018).

Tipo de neurona	Número de dendritas o axones	Localización
<p>Neuronas multipolares</p>  <p>Cuerpo celular Dendritas Zona gatillo Axón Vaina de mielina Terminación axónica</p>	<p>Varias dendritas y un axón</p>	<p>Mayormente en encéfalo y médula espinal</p>
<p>Neuronas bipolares</p>  <p>Dendritas Cuerpo celular Zona gatillo Axón Vaina de mielina Terminación axónica</p>	<p>Una dendrita y un axón</p>	<p>Retina del ojo, oído interno y área olfatoria del encéfalo</p>
<p>Neuronas unipolares o pseudounipolares</p>  <p>Dendritas Zona gatillo Prolongación periférica Vaina de mielina cuerpo celular Prolongación central Terminación axónica</p>	<p>Varias dendritas y un axón fusionados</p>	<p>Ganglios de nervios craneales y espinales (receptores sensoriales)</p>

Además del esquema de clasificación anterior, algunas neuronas reciben su nombre en honor al histólogo que las descubrió originalmente o por su forma y aspecto, ejemplo de ello, son las **células de Purkinje** en el cerebro y las **células**

piramidales, de la corteza cerebral, que poseen cuerpos celulares con forma de pirámide (Fig. 3) (Tortora y Derrickson, 2018).

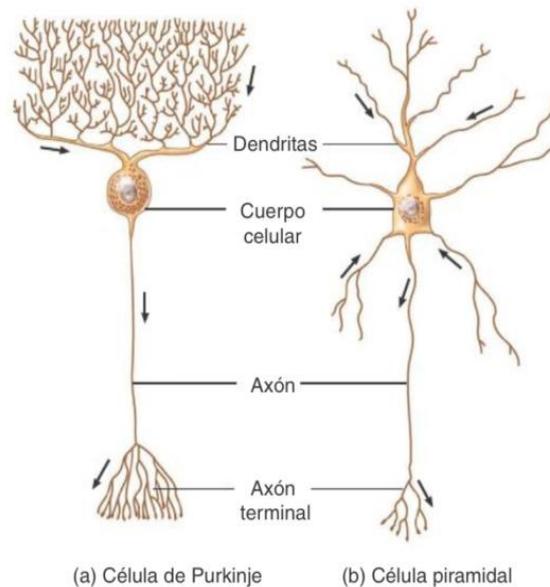


Figura 3. Células de Purkinje y piramidales. Se esquematiza la forma de las células de Purkinje y piramidales (Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 2. Clasificación funcional, de acuerdo a la dirección en la que se transmite el impulso nervioso (potencial de acción) con respecto al SNC (Tortora y Derrickson, 2018).

Tipo de neurona	Función	Tipo de estructura
Neuronas sensitivas o aferentes	(<i>af-</i> , hacia; y <i>-ferente</i> , transportado) se activan por respuesta a estímulos en receptores sensitivos, generando un potencial de acción, que se transmite al SNC	Unipolar
Neuronas motoras o eferentes	(<i>Def-</i> , lejos de) transmiten potenciales de acción lejos del SNC hacia los efectores (músculos y glándulas) en la periferia (SNP)	Multipolar
Interneuronas o neuronas de asociación	Integran (procesan) la información sensitiva de neuronas sensitivas para producir una respuesta motora.	Multipolar

5.2.2. Neuroglia

La neuroglia (*néuron-*, nervio; y *-glía*, unión o pegamento) representa alrededor de la mitad del volumen del SNC. Esta incluye muchos tipos de células, que generalmente sirven de soporte, aislamiento, y protección a las neuronas. Dichas células pueden dividirse y multiplicarse, llenando espacios lastimados, así mismo son de menor tamaño pero de 5 a 25 veces más numerosas que las neuronas. De los seis tipos de células gliales, cuatro (los astrocitos, los oligodendrocitos, la

microglía y las células endoteliales) se encuentran solo en el SNC; los dos tipos restantes (las células de Schwann y las células satélite) están presentes en el SNP (Silva, et al., 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.2.1. Neuroglia del Sistema Nervioso Central (SNC)

Las células de la neuroglia del SNC (Fig. 4) se clasifican según el tamaño, las prolongaciones citoplasmáticas y la organización intracelular, en cuatro tipos: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células endoteliales (Tabla 3).

Tabla 3. Tipo, estructura y función de las células de la neuroglia del SNC (Tortora y Derrickson, 2018).

Tipo de célula	Estructura	Función
Astrocitos (<i>astro-</i> , estrella; y <i>-cytos</i> , célula)	Con forma de estrella, tiene numerosas prolongaciones celulares largas. Existen dos tipos: -Astrocitos protoplasmáticos (con prolongaciones cortas y ramificadas, localizados en la sustancia gris). -Astrocitos fibrosos (con prolongaciones largas no ramificadas, localizados en la sustancia blanca).	<ul style="list-style-type: none"> - Sostienen y protegen a las neuronas de sustancias nocivas, secretando compuestos químicos para mantener la permeabilidad. - Regulan el crecimiento, la migración y la interconexión entre las neuronas celulares embrionarias. - Mantienen las condiciones químicas para la generación del impulso nervioso, regulando la concentración de K⁺ y recapturando neurotransmisores liberados. - Influyen en la sinapsis.
Oligodendrocitos (<i>oligo-</i> , poco; y <i>-dendrón</i> , árbol)	Semejantes a los astrocitos, pero son más pequeños y contienen menos prolongaciones.	<ul style="list-style-type: none"> - Forman y mantienen a la vaina de mielina, que se ubica alrededor de los axones del SNC.
Microglía (<i>micro-</i> , pequeño)	Células pequeñas, con delgadas prolongaciones, que emiten numerosas proyecciones con forma de espinas.	<ul style="list-style-type: none"> - Tiene funciones fagocíticas, elimina dendritos celulares, fagocita microorganismos y tejido nervioso dañado.
Células Endoteliales (<i>epen-</i> , encima; y <i>-dymo</i> , vestidura)	Tiene forma cuboide o cilíndrica, se encuentran distribuidas en una monocapa con microvellosidades y cilios.	<ul style="list-style-type: none"> - Tapiza los ventrículos cerebrales y el conducto central de la médula espinal, produciendo, monitorizando y contribuyendo a la circulación del líquido cefalorraquídeo. - Forma parte de la barrera hematoencefálica.

K⁺: Potasio; SNC: Sistema Nervioso Central

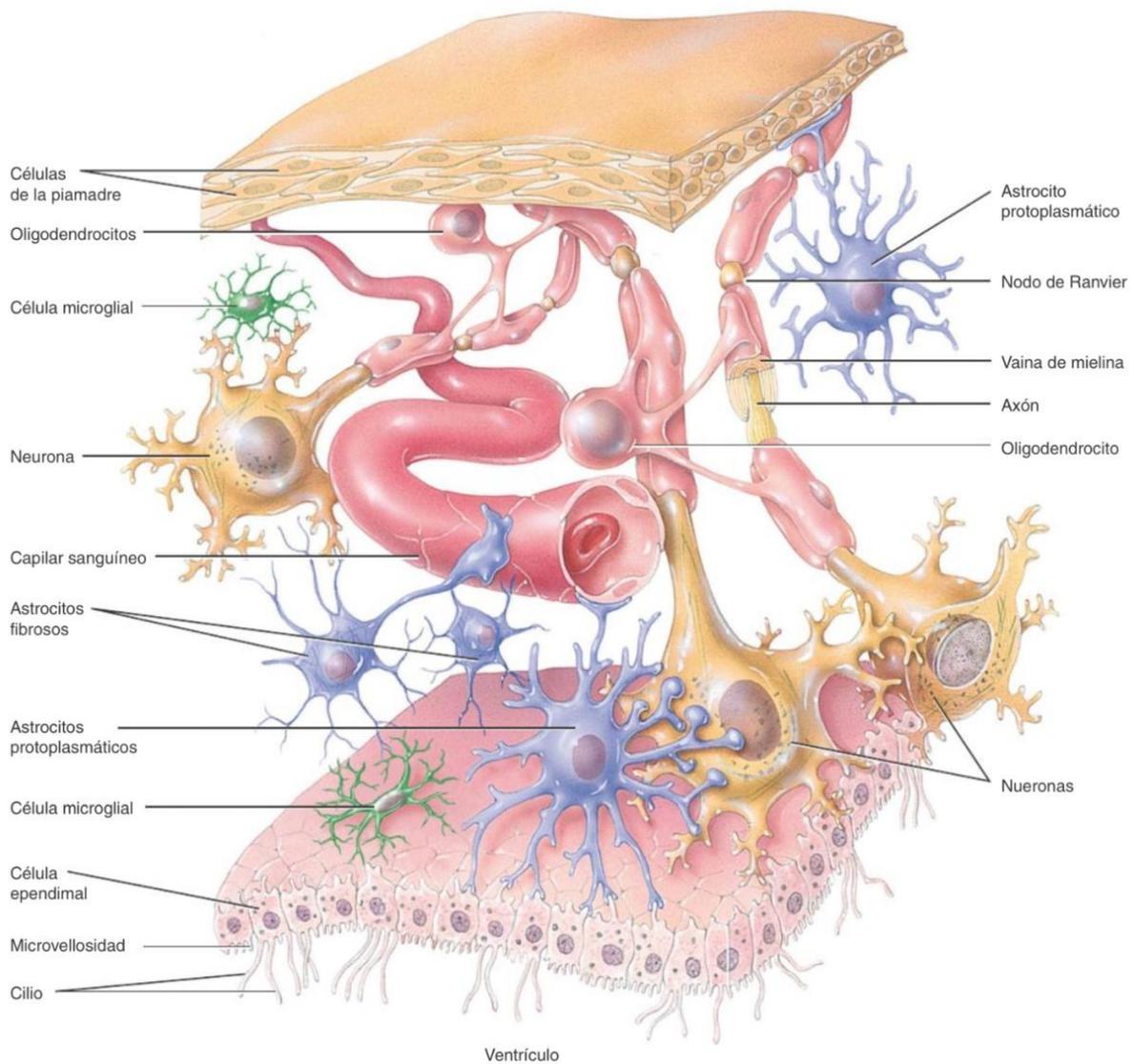


Figura 4. Células de la neuroglia del SNC. Se esquematizan cada una de las células que integran la neuroglia en el SNC (astrocito, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias), así como su localización en este (Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.2.2. Neuroglia del Sistema Nervioso Periférico (SNP)

La neuroglia del SNP (Fig. 5) rodea por completo los axones y los cuerpos celulares. Los dos tipos de células gliales en el SNP son: las células de Schwann y las células satélite (Tabla 4).

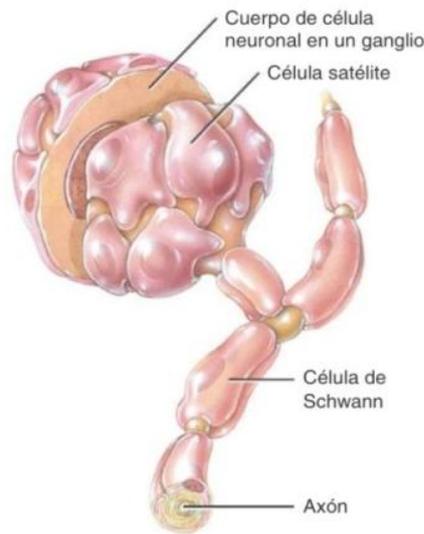


Figura 5. Células de la neuroglia del SNP. Se representa la localización y forma de las células satélite y de Schwann, dentro del SNP (Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 4. Tipo, estructura y función de las células de la neuroglia del SNP (Tortora y Derrickson, 2018).

Tipo de célula	Estructura	Función
Células de Schwann	Se encuentran rodeando los axones del SNP.	<ul style="list-style-type: none"> - Forman la vaina de mielina que envuelve a los axones en el SNP. - Participan en la regeneración axónica.
Células Satélite	Células aplanadas que rodean los cuerpos celulares de las neuronas de los ganglios del SNP.	<ul style="list-style-type: none"> - Dan soporte estructural. - Regular los intercambios de sustancias entre los cuerpos de las neuronas y el líquido intersticial.

SNP: Sistema Nervioso Periférico

De las células antes mencionadas, se destacan dos: las células de Schwann en el SNP y los oligodendrocitos en el SNC, ya que ambas generan las vainas de mielina, que son de gran importancia para la transmisión de señales en el SN.

5.2.3. Mielina y mielinización

La mielina, como ya se había mencionado anteriormente, es un fosfolípido que forma una vaina alrededor de los axones de las neuronas. Actúa como aislante y protector, permitiendo la transmisión del impulso nervioso de forma rápida y energéticamente eficiente, dando soporte estructural y metabólico a los axones, los cuales se denominan axones mielinizados, y amielínicos a los que no contienen mielina (Fig. 6) (Díaz, 2015; Rodríguez, 2012; Rosso, 2008; Rowan, 2002; Tortora y Derrickson, 2018).

In situ, se encuentra constituida por un 40 % de agua. Su masa seca se caracteriza por una alta proporción de lípidos (70-85 %), en su mayoría glucolípidos como los cerebrósidos (galactocerebrósido y esfingomielina), y una baja proporción de proteínas (15-30 %), que son diferentes en variedad y proporción en el SNC y en el SNP (López y Hurgado, 1993), dichas proteínas se comparan en la Tabla 5.

La variabilidad y proporción de las proteínas mielínicas en el SNC y SNP, se ve relacionada con el origen de su formación. La producción de mielina se denomina mielinización, la cual comienza en la semana 14 del desarrollo fetal, avanzando con rapidez en la infancia y sólo se completa hasta el final de la adolescencia (Saladin, 2013).

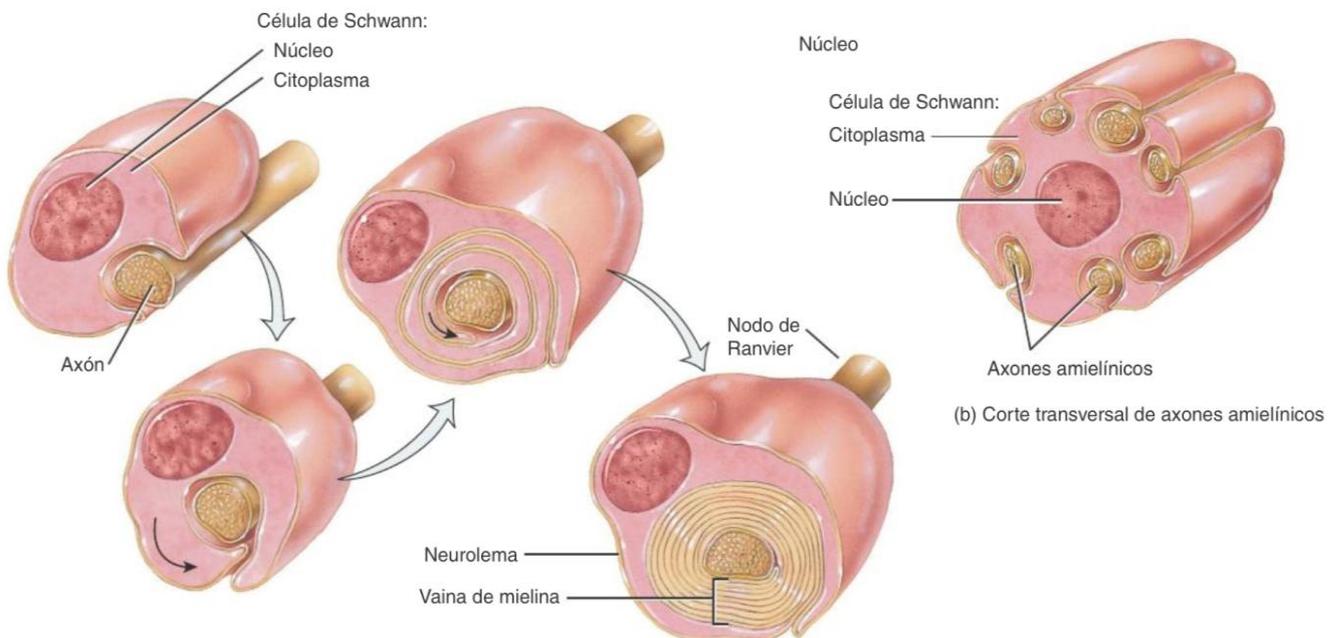


Figura 6. Axones mielínicos y amielínicos en el SNP. Se muestra cómo la membrana celular de las células de Schwann rodea los axones amielínicos, y como los axones mielínicos se encuentran rodeados por la vaina de mielina (Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 5. Comparación de las proteínas que constituyen la mielina en el SNC y SNP, del adulto (López y Hurgado, 1993).

Proteína	SNC	SNP
P2	Trazas	0.05-0.1 %
P0	-	>50 %
MAG (Glicoproteína Asociada a la Mielina)	<0.1 %	0.1 %
GMO (Glucoproteína Mielínica Oligodendrocitaria)	<0.1 %	-
PBM (Proteína Básica de Mielina)	20- 40 %	5-18 %
PLP (Proteolípido Proteico)	50 %	-

En el caso de las células de Schwann, estas forman las vainas de mielina alrededor de los axones durante el desarrollo fetal. Cada una de estas células, se envuelve varias veces alrededor de un axón, y cubre alrededor de 1 mm de su longitud. Así múltiples capas de membranas plasmáticas gliales rodean el axón; el citoplasma y el núcleo de las células de Schwann, forman parte de la capa más externa denominada neurolema, la cual contribuye a la regeneración del axón. Cabe señalar que, a lo largo del axón, se encuentran a intervalos regulares, separaciones o interrupciones de la vaina de mielina, conocidos como nodos de Ranvier; a su vez, los segmentos de mielina son denominados internodulos (Fig. 6) (Tortora y Derrickson, 2018).

En el SNC, un oligodendrocito mieliniza diferentes segmentos de varios axones; cada oligodendrocito emite alrededor de 15 prolongaciones extensas y aplanadas, que se enrollan alrededor de los axones en el SNC y forman parte de la mielina. Además, los nódulos de Ranvier son menos numerosos, y los axones no tienen capacidad de regeneración, lo que puede estar atribuido a la ausencia de neurolema (Fig. 7) (Tortora y Derrickson, 2018).

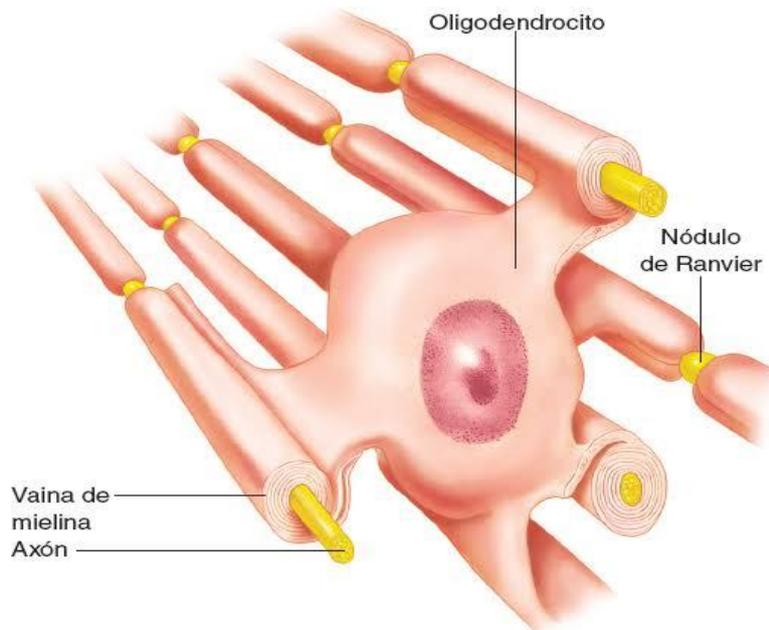


Figura 7. Oligodendrocito. Se esquematiza la localización y forma del oligodendrocito dentro del SNC (Ira, 2016).

La presencia o ausencia de mielina en el SN, aunada al diámetro de las fibras nerviosas, determinan la velocidad con la que una señal nerviosa viaja a través de las neuronas.

5.2.4. Transmisión de señales en las neuronas

5.2.4.1. Señales eléctricas

Las neuronas, al ser eléctricamente excitables, se comunican entre sí mediante dos tipos de señales eléctricas:

- Los **potenciales locales o graduados**, que se utilizan solo para la comunicación a corta distancia.
- Los **potenciales de acción**, que permiten la comunicación a través de distancias cortas como largas dentro del cuerpo.

La generación de estos potenciales depende de dos características fundamentales de la membrana plasmática de las células excitables: la existencia de un **potencial de membrana en reposo** y la presencia de **canales iónicos** específicos (Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.1.1. Canales iónicos

Cuando los canales iónicos están abiertos, permiten el paso de iones específicos a través de la membrana plasmática, los cuales siguen su gradiente electroquímico, que es una diferencia en la concentración de sustancias químicas (movimiento de mayor a menor concentración), sumada a una diferencia de cargas eléctricas (movimiento de cargas negativas a zonas con cargas positivas y viceversa). A medida que los iones se mueven, crean una corriente eléctrica que puede cambiar el potencial de membrana (Tortora y Derrickson, 2018).

Las señales eléctricas que producen las neuronas y las fibras musculares, dependen de cuatro tipos de canales, los cuales se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Canales iónicos en las neuronas (Tortora y Derrickson, 2018).

Tipo de canal iónico	Descripción	Localización
Canales pasivos	Canales con compuerta que se abren y cierran de forma aleatoria.	Se encuentran en casi todas las células, incluidas las dendritas, los cuerpos celulares y los axones de todos los tipos de neuronas.
Canales dependientes de ligando	Canales con compuerta que se abren en respuesta a la unión del estímulo ligando (sustancia química).	Dendritas de algunas neuronas sensitivas como receptores del dolor, y dendritas y cuerpos celulares de interneuronas y neuronas motoras.
Canales activados mecánicamente	Canales con compuerta que se abren en respuesta al estímulo mecánico (como tacto, presión, vibración o estiramiento tisular).	Dendritas de algunas neuronas sensitivas como receptores del tacto, presión y dolor.
Canales dependientes del voltaje	Canales con compuerta que se abren en respuesta a un estímulo de voltaje (cambio en el potencial de membrana).	Axones de todos los tipos de neuronas.

5.2.4.1.2. Potencial de membrana en reposo

En las neuronas, el potencial de membrana en reposo oscila entre -40 y -90 mV, siendo su valor típico -70 mV, el signo menos indica que hay más partículas con cargas negativas en el interior de la célula que en el exterior, así pues, cuanto mayor sea la diferencia de cargas a través de la membrana, mayor será el potencial de membrana (voltaje), permaneciendo inactivas siempre que su interior sea más negativo que el exterior (Marieb, 2008; Saladin, 2013, Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.1.3. Potencial local o graduado

Varias neuronas pueden estimularse mediante sustancias químicas, luz, calor o distorsión mecánica de la membrana plasmática; la estimulación causa perturbaciones locales en el potencial de membrana mediante la abertura de canales de Na^+ , permitiendo que este fluya al interior de la célula, contrarrestando la carga negativa interna, de modo que el voltaje se desplaza a un valor menos negativo tendiendo a cero, a lo que se conoce como **despolarización**.

Cuando el Na^+ se difunde a distancias cortas a lo largo del interior de la membrana plasmática, produce una corriente que viaja desde el punto de estimulación hacia la zona de activación en la célula, siendo un cambio de rango corto en el voltaje denominado **potencial local o graduado**.

Este tipo de potenciales se caracterizan por ser decrementales (se vuelven más débiles a medida que se extiende lejos del punto de estimulación); reversibles (si la estimulación cesa, regresan a su potencial en reposo); y de tipo excitatorio o inhibitorio.

Un potencial local se dice que está graduado cuando su voltaje varía según la fuerza del estímulo; si el estímulo es lo suficientemente grande, la despolarización local activa la neurona para iniciar y transmitir una señal a larga distancia, lo que es conocido como potencial de acción (Marieb, 2008; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.1.4. Potencial de acción

Un **potencial de acción** (PA) o impulso nervioso, es una señal eléctrica que se propaga (viaja) a lo largo de la superficie de la membrana plasmática de una neurona, este consiste en una secuencia de procesos que se suceden con rapidez, en los cuales se produce un desplazamiento rápido hacia arriba y hacia abajo en el voltaje de la membrana; este tiene dos fases principales: una fase despolarizante y una fase de repolarización (Fig. 8).

En la fase de despolarización, los iones sodio llegan a la cresta del axón, despolarizando la membrana en ese punto, teniendo un aspecto de potencial local

que asciende de manera firme, cabe destacar que el potencial de acción se genera cuando este potencial local alcanza un voltaje crítico denominado umbral (aproximadamente -55 mV), el mínimo necesario para que los canales regulados por voltaje puedan abrirse. Tras lo cual, los canales de Na^+ se abren de prisa, mientras que los canales de K^+ se abren con más lentitud; a medida que el Na^+ entra en la célula, despolariza aún más la membrana, propiciando una mayor estimulación de más canales de Na^+ , creando un ciclo de retroalimentación positiva que hace que el voltaje de membrana ascienda con rapidez, propagándose el potencial de acción rápidamente por toda la membrana. A medida que el potencial aumenta y pasa los 0 mV, los canales de Na^+ se inactivan y comienzan a cerrarse; cuando están todos cerrados y el influjo de Na^+ cesa, el voltaje alcanza su punto máximo en cerca de $+35$ mV (el punto máximo para algunas neuronas varía de 0 a 50 mV), siendo ahora el interior de la membrana más positiva que el exterior de esta.

En cuanto el voltaje alcanza su punto máximo, los canales lentos de K^+ se abren por completo, generando un flujo de estos hacia afuera, lo que repolariza la membrana, es decir, cambia el voltaje para que vuelva a ser negativo, a esta fase se conoce como repolarización.

Los canales de K^+ al permanecer abiertos más tiempo que los de Na^+ , generan que sea mayor la cantidad de K^+ que deja la célula que la de Na^+ que entra, además al ingresar Cl^- a la neurona, propicia que el voltaje de membrana caiga 1 o 2 mV en sentido negativo más que el potencial de membrana en reposo original, conduciendo a un exceso negativo al que se le denomina hiperpolarización.

En la hiperpolarización, el potencial de membrana en reposo original se restaura gradualmente mediante la bomba de Na^+/K^+ , la cual, utilizando ATP, expulsa tres iones de Na^+ por cada dos iones de K^+ que son transportados al interior de la célula (Marieb, 2008; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

Cabe señalar que, durante un potencial de acción, y por unos cuantos milisegundos después, existe un periodo de resistencia a una nueva estimulación, es decir, se vuelve difícil o imposible estimular esa región de la neurona para que de origen a otro potencial de acción, este periodo es conocido como periodo refractario.

El periodo refractario se divide en dos fases: un periodo refractario absoluto, en el que ningún estímulo de ninguna fuerza disparará un nuevo potencial de acción, seguido por un periodo refractario relativo, en el que solo con un estímulo de fuerza inusual es posible disparar un nuevo potencial de acción.

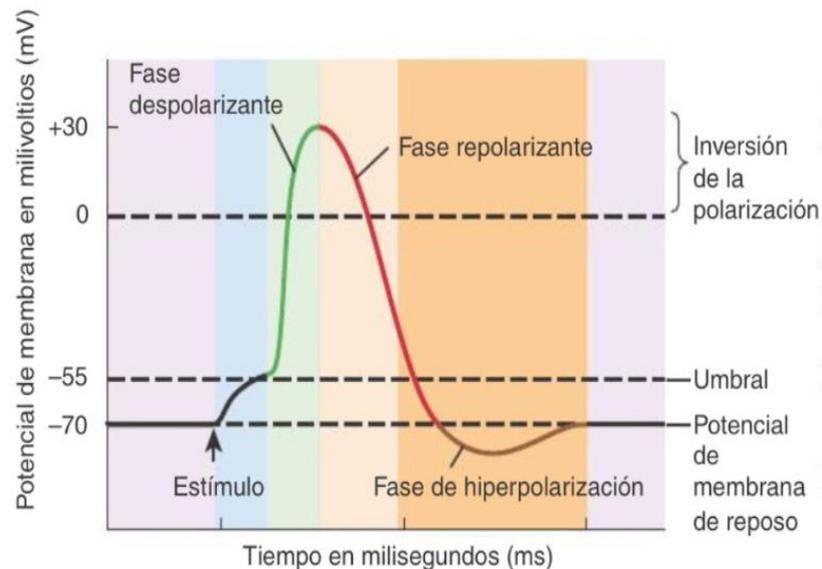


Figura 8. Potencial de acción. Se esquematiza el cambio de potencial de membrana a lo largo de las diferentes fases (despolarizante, repolarizante e hiperpolarización) que se suscitan durante el potencial de acción (Tortora y Derrickson, 2018).

Los potenciales de acción se caracterizan por seguir la ley de todo o nada; no están graduados, es decir no son proporcionales a la fuerza del estímulo; son no decrementales (no se debilitan con la distancia) e irreversibles (no se detienen una vez que empiezan); y su velocidad de propagación se ve afectada por tres factores principales:

- **Grado de desmielinización.** Los potenciales de acción se propagan más rápidamente a lo largo de los axones mielínicos que de los amielínicos.
- **Diámetro del axón.** Los axones de mayor diámetro propagan los potenciales de acción más rápidamente que los más pequeños.
- **Temperatura.** Los axones propagan los potenciales de acción a menor velocidad cuando se enfrían.

Para transmitir información entre distintos sectores del cuerpo, los potenciales de acción de una neurona deben trasladarse desde la zona gatillo, donde se originan, hasta los axones terminales, en donde ya no pueden seguir más adelante. En la

mayoría de los casos, la señal nerviosa activa la liberación de un neurotransmisor que estimula una nueva onda de actividad eléctrica en la siguiente célula, a través de un proceso denominado sinapsis (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.2. Señales sinápticas

El lugar de la comunicación entre dos neuronas, o entre una neurona y una célula efectora, es la sinapsis (*synapsis*-, unión, conexión). Cuando la comunicación es entre dos neuronas, la célula nerviosa que transporta el impulso nervioso hacia la sinapsis, se le denomina neurona presináptica (*pre*-, antes), mientras que la célula que recibe la señal o que transmite un impulso nervioso lejos de la sinapsis, se le conoce como célula o neurona postsináptica.

Las sinapsis pueden ser eléctricas o químicas, y difieren tanto estructuralmente como funcionalmente (Chu, Cuenca y López, 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.2.1. Sinapsis eléctricas

En una sinapsis eléctrica, los potenciales de acción se transmiten directamente entre las membranas plasmáticas de las células adyacentes, a través de las uniones comunicantes o hendiduras. A medida que los iones fluyen de una célula a la siguiente a través de las hendiduras, el potencial de acción se propaga de célula a célula (Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.2.2. Sinapsis químicas

En respuesta a un impulso nervioso, la neurona presináptica libera un neurotransmisor que difunde a través del líquido de la hendidura sináptica, y se une a receptores específicos en la membrana plasmática de la neurona postsináptica, esta última recibe la señal química, y como resultado, produce un potencial postsináptico, que es un tipo de potencial graduado. Esta sinapsis química ocurre de la siguiente manera (Fig. 9):

1. El impulso nervioso llega al bulbo terminal sináptico de un axón presináptico.
2. La fase de despolarización del impulso nervioso abre los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes del voltaje.

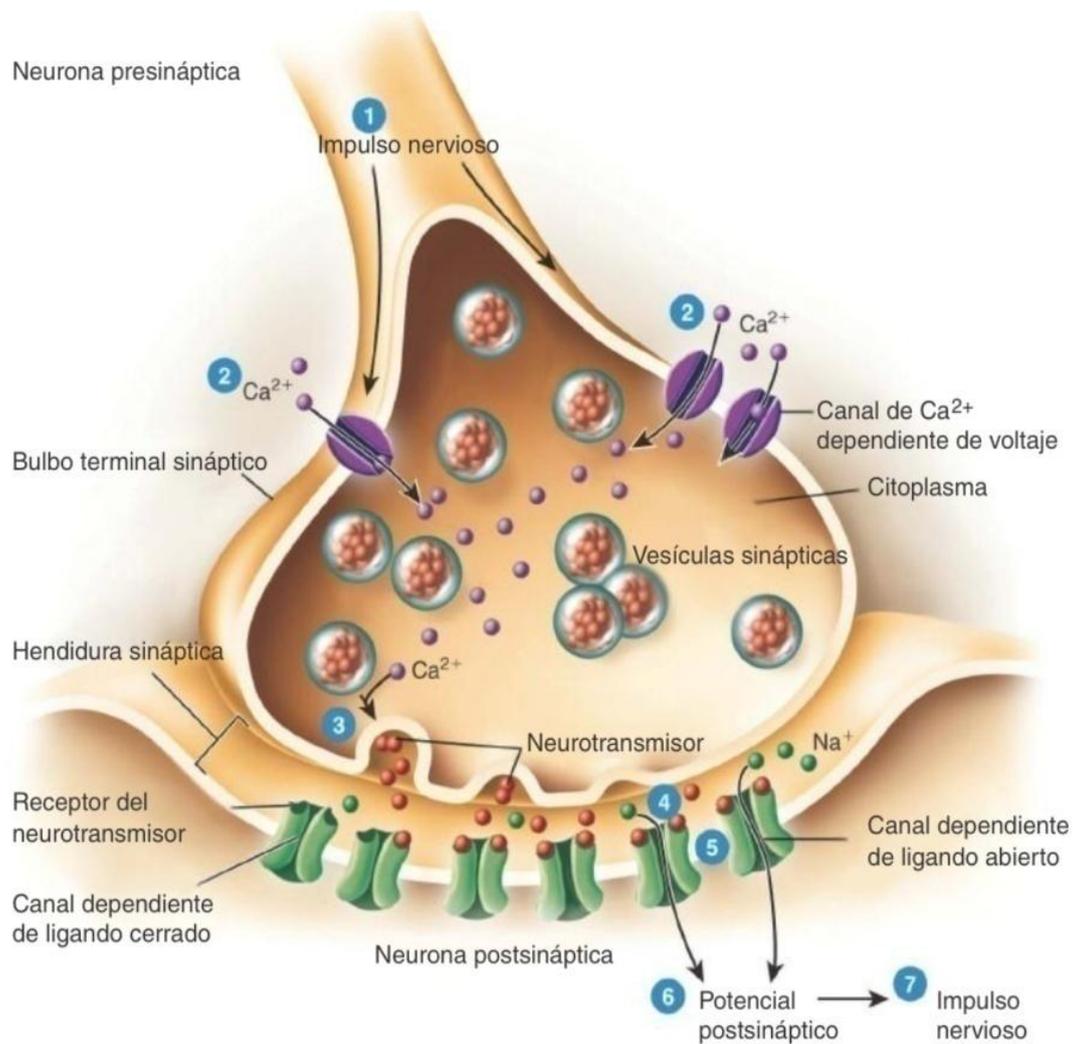


Figura 9. Sinapsis química. Se esquematizan los procesos que se llevan a cabo durante la sinapsis química que desencadena el impulso nervioso (Tortora y Derrickson, 2015).

3. El aumento en la concentración de Ca^{2+} en la neurona presináptica, desencadena la exocitosis de las vesículas sinápticas, que contienen neurotransmisores, los cuales se van liberando en la hendidura sináptica conforme la membrana de dichas vesículas se fusionan con la membrana plasmática.
4. Los neurotransmisores se difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a sus respectivos receptores, localizados en la membrana plasmática de la neurona postsináptica.
5. Los canales dependientes de ligando se abren tras la unión de los neurotransmisores con sus receptores, permitiendo el flujo de algunos iones a través de la membrana.

6. Se producen cambios en el voltaje (potencial postsináptico) de la membrana a medida que los iones fluyen a través de los canales abiertos. De acuerdo al tipo de iones que permita pasar el canal, el potencial postsináptico puede ser despolarizante cuando entra Na⁺ (excitatorio) o hiperpolarizante cuando entra Cl⁻ (inhibitorio).
7. Un potencial postsináptico despolarizante al alcanzar el umbral, desencadena un potencial de acción (impulso nervioso) en el axón de la neurona postsináptica (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.2.4.2.2.1. Neurotransmisores

Un neurotransmisor es una molécula liberada de una vesícula sináptica que excita o inhibe otra neurona, fibra muscular o célula glandular. Se sabe que existen alrededor de 100, muchos de los cuales también actúan como hormonas. Estos se pueden dividir en dos grupos (Tabla 7), según su tamaño: neurotransmisores de moléculas pequeñas y neuropéptidos (de 3 a 40 aminoácidos) (Chu, Cuenca y López, 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 7. Neurotransmisores de moléculas pequeñas y neuropéptidos (Chu, Cuenca y López, 2015; Tortora y Derrickson, 2015).

Neurotransmisores de moléculas pequeñas	Neuropéptidos
<ul style="list-style-type: none"> ● Acetilcolina ● Aminoácidos (Excitadores) <ul style="list-style-type: none"> -Glutamato -Aspartato (Inhibidores) -Glicina -Ácido gamma-aminobutírico (GABA) ● Aminas biógenas <ul style="list-style-type: none"> -Dopamina -Noradrenalina -Adrenalina -Serotonina -Histamina ● Adenosín Trifosfato (ATP) ● Otras purinas <ul style="list-style-type: none"> -Adenosina ● Óxido nítrico ● Monóxido de carbono 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sustancia P ● Vasopresina ● Oxitocina ● Somatostatina ● Angiotensina II ● Endotelinas ● Encefálinas ● Endorfinas ● Dinorfinas ● Colecistocinina (CCK)

5.2.5. Regeneración y reparación del tejido nervioso

El sistema nervioso muestra plasticidad (la capacidad para cambiar de forma y adaptarse al entorno), pero tiene una capacidad de regeneración (la capacidad de replicación o de reparación de las neuronas dañadas) muy limitada.

La neurogénesis, que es la aparición de nuevas neuronas a partir de células madre multipotentes, es muy reducida, en la mayoría de las regiones del SNC no se produce la reparación de los axones lesionados, esto probablemente debido a que después de ocurrir el daño axónico, los astrocitos adyacentes proliferan rápidamente y forman un tipo de tejido de cicatrización, el cual actúa como una barrera física para la regeneración, de ahí que las lesiones en el SNC sean generalmente permanentes.

En el caso de los axones y dendritas del SNP, asociados con un neurolema, pueden experimentar un proceso de reparación, sólo si el cuerpo celular y las células de Schwann se encuentran intactas y funcionales (Tortora y Derrickson, 2018).

5.3. Sistema Nervioso Central (SNC)

El SNC tiene como funciones procesar diversos tipos de información sensitiva aferente. Es también la fuente de los pensamientos, emociones y recuerdos, así mismo, es aquí donde se originan la mayoría de los impulsos nerviosos que estimulan a los músculos para que se contraigan, y a las glándulas para que aumenten su secreción.

Como se mencionó anteriormente, este se encuentra constituido por el encéfalo y la médula espinal.

5.3.1. Encéfalo

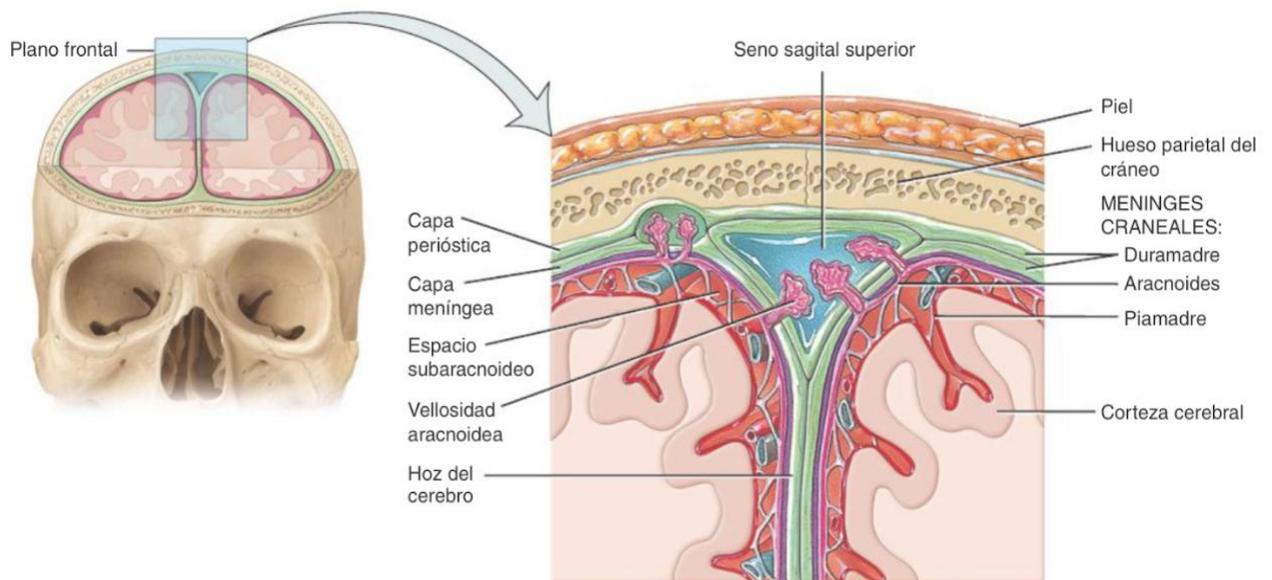
El encéfalo se localiza en el cráneo, que le brinda protección al igual que 3 capas de tejido que lo rodea, conocidas como meninges.

5.3.1.1. Cubiertas protectoras del encéfalo

Las meninges craneales son tres capas de tejido conectivo que se continúan con las meninges espinales; presentan la misma estructura básica, y llevan los mismos

nombres; estas protegen el encéfalo y brindan un marco estructural para sus arterias y venas (Fig. 10):

- **Duramadre:** es una capa gruesa y dura compuesta por tejido conectivo denso irregular. De las tres meninges es la más superficial, y consta de dos capas, una capa perióstica externa y una capa menígea interna; ambas capas están separadas por senos duros, que son espacios que recolectan la sangre que ha circulado en el encéfalo.
- **Aracnoides:** es un revestimiento delgado y vascular formado por células, delgadas fibras colágenas de disposición laxa y fibras elásticas.
- **Piamadre:** es una fina y transparente capa de tejido conectivo que se adhiere a la superficie de la médula espinal y al encéfalo. Está compuesta por finas células pavimentadas cuboides, dentro de los haces entretnejidos de fibras colágenas, y algunas finas fibras elásticas.



Vista anterior del corte frontal a través del cráneo que muestra las meninges craneales

Figura 10. Membranas protectoras del encéfalo. Se ejemplifican los huesos del cráneo, así como las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre) que recubren y protegen el encéfalo (Tortora y Derrickson, 2015).

Entre la duramadre y la aracnoides, en algunos lugares se halla un estrecho espacio denominado espacio subdural, que contiene líquido intersticial. Mientras que la aracnoides y la piamadre, se separan por un espacio subaracnoideo, en donde se forma y aloja parte del denominado líquido cefalorraquídeo (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.2. Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido claro e incoloro, compuesto principalmente por agua; este transporta desde la sangre a las neuronas y a la neuroglia, oxígeno, pequeñas cantidades de glucosa, proteínas, ácido láctico, urea, cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) y aniones (Cl^- y HCO_3^-); además contiene algunos leucocitos.

El LCR tiene tres funciones básicas: protección mecánica, ya que protege el encéfalo y la médula espinal de daños físicos y químicos; función homeostática y circulación.

El encéfalo produce 500 mL de LCR al día; este se reabsorbe de manera constante, por lo que suele hallarse en el adulto sano un volumen total de 80 a 150 mL. Este se forma y almacena en cuatro cavidades denominadas ventrículos, el 60 % de su producción ocurre en los plexos coroideos, el 20 % en el epéndimo, y el 20 % restante es generado en el espacio subaracnoideo.

Hay un total de cuatro ventrículos, dos son laterales y se encuentran localizados en cada uno de los hemisferios cerebrales; están separados por delante por una membrana fina llamada *séptimo pellucidum*. El tercer ventrículo es una cavidad estrecha a lo largo de la línea media superior del hipotálamo y entre las mitades derecha e izquierda del tálamo. El cuarto ventrículo se halla entre el tronco del encéfalo y el cerebelo (Fig. 11).

La producción de LCR empieza con la filtración de plasma sanguíneo a través de los capilares encefálicos, por lo que su dinámica está relacionada con el transporte de agua y solutos, hacia adentro y afuera del SNC; la barrera hematoencefálica (BHE) y la sangre-LCR también juegan un papel crucial en la regulación de estos procesos (Aguilar, 2011; Chu, Cuenca y López, 2015; Pérez, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

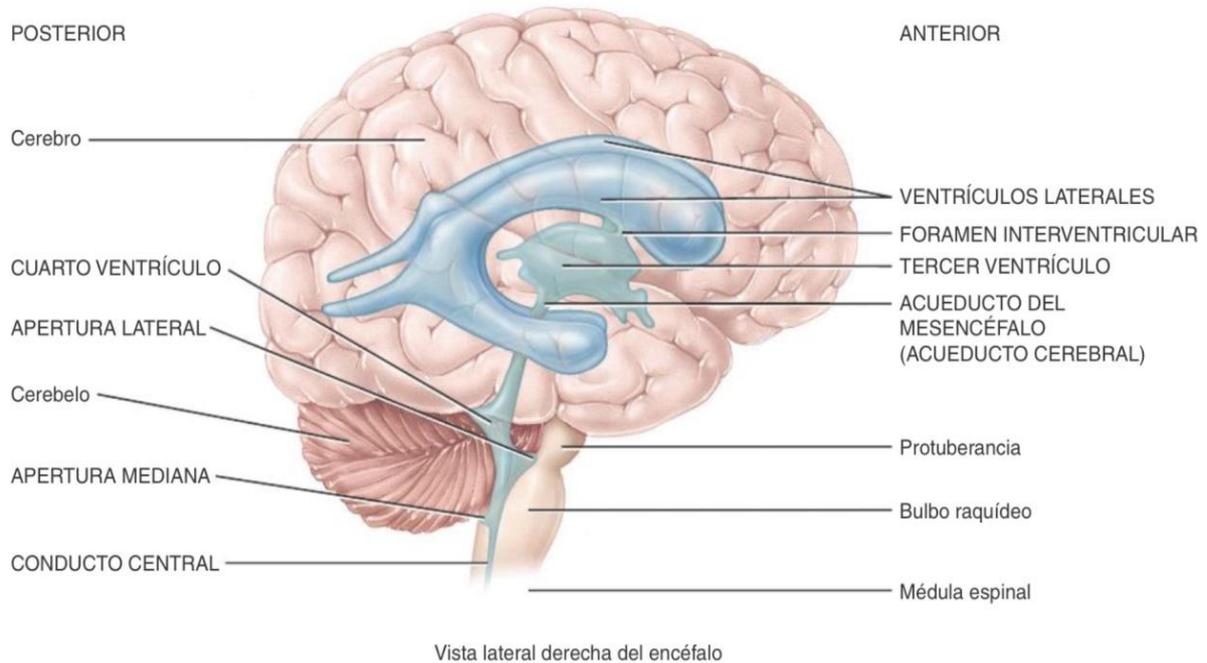


Figura 11. Localización de los ventrículos en el encéfalo. Se muestran la localización de los cuatro ventrículos (ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo) en los cuales se almacena el LCR (Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.3. Flujo sanguíneo encefálico y barrera hematoencefálica

De acuerdo a la fisiología del SNC, este requiere un control estricto sobre el movimiento de sustancia hacia adentro, y fuera del mismo, lo cual se logra a través de barreras biológicas, las dos principales son las que separan a la sangre del líquido intersticial cerebral (BHE), y la que se encuentra entre la sangre y el LCR (BSL). En el caso de la sangre, esta llega al encéfalo, principalmente a través de las arterias carótidas internas y las vertebrales; los senos venosos dúrales drenan en las venas yugulares internas y retornan por estas venas hacia el corazón.

La BHE está formada fundamentalmente por uniones estrechas, que cierran el espacio entre las células endoteliales de los capilares encefálicos, y por una membrana basal gruesa que los rodea. En conjunto con la BSL, cumplen con tres funciones principales: mantener el equilibrio iónico, facilitar el transporte de nutrientes al SNC, y evitar la entrada de moléculas extrañas potencialmente tóxicas.

Algunas sustancias como el agua y la glucosa, atraviesan la BHE por transporte activo, otras como la urea, la creatinina, el sodio, el potasio, el cloruro y casi todos los iones, la atraviesan muy lentamente, pues es poco permeable a ellos. Sin

embargo, las sustancias liposolubles como el oxígeno, el dióxido de carbono, la cafeína, la nicotina, el alcohol, entre otros, la atraviesan fácilmente pues es muy permeable a estos. (Pérez, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

Así pues, las meninges, el LCR, la BHE y la BLS, ayudan a proteger a todas las estructuras que componen el SNC, principalmente las del encéfalo.

5.3.1.4. Estructuras del encéfalo

Para la descripción del encéfalo, este suele dividirse en prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo (Fig. 12); términos relacionados con su origen embrionario, que inicia en la tercera semana del embarazo. Estas estructuras a su vez se subdividen en otras, las cuales poco a poco se irán describiendo; iniciando por el romboencéfalo hasta llegar al prosencéfalo (Saladin, 2013).

5.3.1.4.1. Romboencéfalo

El romboencéfalo embrionario se divide en mielencéfalo y metencéfalo (Fig.12). El primero se vuelve una sola estructura en el adulto, que es conocida como bulbo raquídeo.

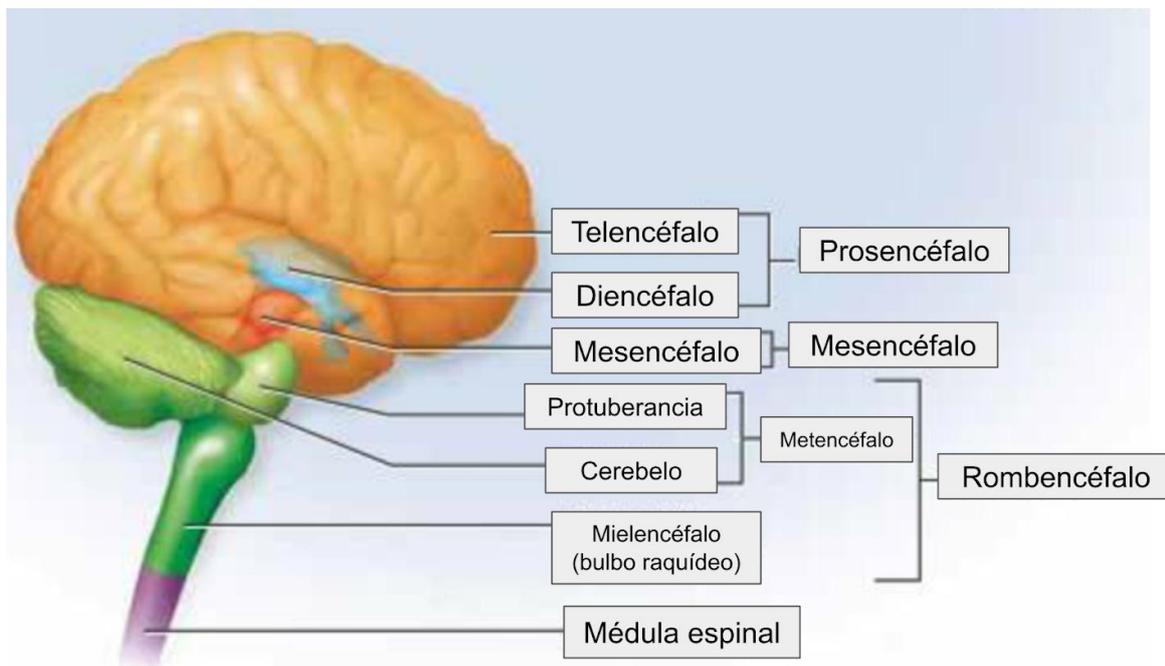


Figura 12. Encéfalo. Se esquematiza la organización de las estructuras generales del encéfalo (prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo) (Modificada de Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.1.1. Bulbo raquídeo

El bulbo raquídeo mide 2.5 a 3 cm de largo, se continúa con la porción superior de la médula espinal, y forma la parte inferior del tronco del encéfalo. Se extiende desde el nivel del *foramen magno* hasta el borde inferior de la protuberancia, a una distancia de unos 3 cm.

La sustancia blanca del bulbo contiene todos los tractos (grupos de axones) sensitivos (ascendentes) y motores (descendentes), que transcurren entre la médula espinal y otras regiones del encéfalo. Los tractos corticoespinales controlan los movimientos voluntarios de las extremidades y del tronco.

Así mismo, el bulbo presenta núcleos (grupos funcionales de cuerpos neuronales dentro del SNC) que controlan funciones vitales. Entre estos núcleos se encuentra el centro cardiaco, que regula la velocidad y fuerza del latido cardiaco; el centro vasomotor, que se encarga de regular la presión arterial y la circulación sanguínea por medio de la vasoconstricción. El área rítmica bulbar del centro respiratorio, junto con la protuberancia, regulan la respiración. También contiene los núcleos grácil, cuneiforme, gustativo, cocleares y vestibulares (componentes de las vías sensitivas hacia el encéfalo). El núcleo olivar inferior proporciona instrucciones para la adaptación de la actividad muscular cuando se aprenden nuevas habilidades motoras. Otros núcleos coordinan los reflejos del vómito, la deglución, el estornudo, la tos y el hipo. Además contiene los núcleos de origen de los nervios craneales VIII, IX, X, XI y XII, que se abordarán posteriormente.

En seguida del bulbo raquídeo se encuentra la protuberancia, la cual se origina al igual que el cerebelo a partir del metencéfalo (Chu, Cuenca y López, 2015; Marieb, 2008; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.1.2. Protuberancia (puente)

La protuberancia (puente) se sitúa directamente por encima del bulbo, por delante del cerebelo, y mide alrededor de 2.5 cm de largo. Como el bulbo, la protuberancia contiene tanto núcleos como tractos (sensitivos y motores), y funciona a modo de puente, que conecta diferentes partes del encéfalo. Esta tiene dos componentes estructurales principales: una región ventral y una región dorsal.

Los núcleos pontinos (centros grises dispersos), que se encuentran en la región ventral, transmiten los impulsos nerviosos de las áreas motoras de la corteza cerebral al cerebro. Además, dicha protuberancia contiene los núcleos vestibulares (junto con el bulbo), que forman parte de la vía del equilibrio hacia el encéfalo. En sentido posterior, presenta dos pares de troncos gruesos llamados pedúnculos cerebelares, que conectan el cerebelo con la protuberancia y el mesencéfalo. El área neumotóxica y el área apnéustica (junto con el bulbo), que también se encuentran en la protuberancia, intervienen en el control de la respiración. Así mismo, contiene los núcleos de origen de los nervios craneales V, VI, VII y VIII (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.1.3. Cerebelo

El cerebelo (*cerebellum*-, cerebro pequeño) es una estructura impar de forma ovoide, ligeramente aplanada que sigue al cerebro en tamaño, se encuentra ocupando las regiones inferior y posterior de la cavidad craneal, se halla por detrás del bulbo y la protuberancia; constituye la parte posterior del encéfalo, y está separado del cerebro mediante la hendidura cerebral de Bichat. Representa una décima parte de la masa encefálica, y lo forman más de la mitad de las neuronas del encéfalo, siendo sus neuronas más distintivas las células de Purkinje.

De acuerdo a una vista a superior como inferior, el cerebelo se asemeja a una mariposa. La zona central, angosta, es el vermis, y las “alas” o lóbulos laterales son los hemisferios cerebelosos izquierdo y derecho, cada uno de estos hemisferios está formado por lóbulos separados por fisuras profundas y nítidas. El lóbulo anterior y el posterior, gobiernan los aspectos subconscientes de los movimientos de los músculos esqueléticos. El lóbulo floculonodular, en la superficie inferior, contribuye al equilibrio y la postura.

La capa superficial del cerebelo, denominada corteza cerebelosa, consiste en pliegues delgados, transversales y paralelos de sustancia gris, conocidos como láminas del cerebelo o folios, estos se encuentran separados por surcos superficiales. Más en la profundidad, se encuentran tractos de sustancia blanca que muestra un patrón ramificado denominado árbol de la vida, por su parecido con las ramas de un árbol. Entre la sustancia blanca se encuentran los núcleos

cerebeloso profundos, que son regiones de sustancia gris de la que parten axones que conducen impulsos del cerebelo a otros centros encefálicos.

El cerebelo se une con el tronco encefálico por medio de tres pares de pedúnculos cerebelosos, estos son haces de sustancia blanca formados por axones que conducen impulsos nerviosos entre el cerebelo y el resto del encéfalo. Estos pedúnculos cerebelosos son: superiores (conectados al mesencéfalo), medios (unidos a la protuberancia) e inferiores (ligados al bulbo raquídeo).

Como ya se había mencionado antes, el cerebelo se encarga de suavizar y coordinar las contracciones del músculo esquelético, así como regular la postura y el equilibrio. Además es probable que participe en los procesos cognitivos, sensitivos, auditivos, y de lenguaje (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.2. Mesencéfalo

El mesencéfalo embrionario se vuelve una estructura encefálica madura que conecta el rombencéfalo con el prosencéfalo (Fig.12). Este también es conocido como cerebro medio, ocupa la fosa craneana posterior, tiene forma de tallo, y mide alrededor de 2.5 cm de largo. Es atravesado por el acueducto del mesencéfalo (acueducto cerebral rodeado por materia gris central), y como el puente y el bulbo, el mesencéfalo presenta tractos (sensitivos y motores) y núcleos. En la parte anterior de este, contiene un par de tractos denominados pedúnculos cerebrales (dos tallos que anclan el cerebro con el tallo encefálico), por los cuales transcurren los axones de las neuronas motoras de los haces corticoespinal, corticobulbar y corticoprotuberancia, que conducen los impulsos nerviosos desde la corteza cerebral hasta la médula espinal, la protuberancia y el bulbo, respectivamente. Cada pedúnculo tiene tres componentes principales: el tegmento o núcleo rojo (ayuda al control motor fino), la sustancia negra (transmite señales inhibitorias al tálamo y núcleos basales, evitando movimientos involuntarios) y la cruz cerebral (conecta el cerebro con la protuberancia portando las vías corticoespinales).

En cuanto a la región posterior del mesencéfalo, esta se denominada tegmento (*téctum*), presentan cuatro elevaciones redondeadas, dos superiores y dos

inferiores, denominados colículos o tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores respectivamente. Los primeros coordinan movimientos de la cabeza, los ojos y el tronco, en respuesta a estímulos visuales, y los segundos coordinan movimientos de la cabeza y el tronco, en respuesta a estímulos auditivos.

Así mismo, el mesencéfalo contiene los núcleos de los nervios craneales III y IV, y otros núcleos, como la sustancia negra derecha e izquierda, que son núcleos grandes y pigmentados. También se encuentran presentes los núcleos rojos derecho e izquierdo, que contiene una coloración rojiza por la vascularización, y por un pigmento férrico en los cuerpos celulares; todos estos núcleos contribuyen al control de los movimientos (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

En el mesencéfalo, al igual que en el bulbo raquídeo y en la protuberancia, se extiende a lo largo de estos una masa difusa de sustancia gris denominada formación reticular.

5.3.1.4.2.1. Formación reticular

La formación reticular es una red de materia gris, de organización laxa, que se encuentra integrada por más de 100 pequeñas redes neuronales que ocupan gran parte del espacio entre vías de fibras blancas y núcleos del tallo encefálico, teniendo conexiones de forma vertical con este y con muchas áreas del cerebro.

Entre sus funciones se encuentran el control motor somático (tono muscular, equilibrio, postura, retransmisión de señales de ojos y oídos), el control cardiovascular, la modulación del dolor, sueño, conciencia y habituación (Saladin, 2013).

5.3.1.4.3. Prosencéfalo

El prosencéfalo se encuentra integrado por el diencefalo y el telencefalo (Fig.12).

5.3.1.4.3.1. Diencefalo

El diencefalo (*dia-*, de diá, a través de) forma un centro de tejido encefálico inmediatamente por encima del mesencéfalo. Está rodeado casi en su totalidad por

los hemisferios cerebrales, y contienen muchos núcleos, que participan en una amplia variedad de procesos sensitivos y motores, entre los centros encefálicos superiores e inferiores. Se extiende entre el tronco del encéfalo y el cerebro, rodea al tercer ventrículo; y está formado por: el tálamo, el hipotálamo y el epitálamo (Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.3.1.1. Tálamo

El tálamo es una masa ovoide ubicada en el extremo superior del tallo encefálico y por debajo del hemisferio cerebral, este mide alrededor de 3 cm de largo y representa el 80 % del diencefalo; está constituido por masas pares y ovaladas de sustancia gris, dispuesta como núcleos entre tractos de sustancia blanca. Existen por lo menos 23 núcleos asociados en 5 grupos: anterior (memoria y emoción), posterior (retransmite señales visuales y auditivas a los lóbulos cerebrales), medial (conciencia de las emociones), lateral (ayuda a la función emocional del sistema límbico) y ventral (señales del cerebelo y núcleos basales a áreas motoras).

En cada lado del encéfalo hay un tálamo, ya que es dividido por una lámina vertical de sustancia blanca en forma de “Y”, conocida como lámina medular interna o medial; un puente de sustancia gris denominado comisura gris intertalámica (adhesión intertalámica) une las mitades derecha e izquierda.

Transmite casi toda la información sensorial a la corteza cerebral. Contribuye a las funciones motoras, al transmitir información desde el cerebelo y los núcleos basales, hasta el área motora primaria de la corteza cerebral. Desempeña la función del mantenimiento de la conciencia, interviniendo en la memoria, en las emociones del sistema límbico, entre otras (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.3.1.2. Hipotálamo

El hipotálamo es la pequeña parte del diencefalo situada por debajo del tálamo, forma el piso y parte de las paredes del tercer ventrículo. Se une a los nervios ópticos, extendiéndose en sentido anterior al quiasma óptico y en el posterior a los cuerpos mamilares, que son una docena de núcleos organizados en cuatro regiones

mayores, cada cuerpo mamilar contiene tres o cuatro núcleos mamilares, que tienen como principal función retransmitir señales del sistema límbico al tálamo:

- **Región mamilar:** incluye los cuerpos mamilares y núcleos posteriores hipotalámicos.
- **Región tuberal:** comprende el núcleo dorsomedial, el núcleo ventromedial y el núcleo arcuato, además del infundíbulo, que conecta la hipófisis con el hipotálamo.
- **Región supraóptica:** contiene el núcleo paraventricular, el núcleo supraóptico, el núcleo hipotalámico anterior y el núcleo supraquiasmático.
- **Región preóptica:** regula ciertas actividades autonómicas, y contiene los núcleos preópticos medial y lateral.

El hipotálamo es el principal centro que se encarga del control del sistema endocrino y autónomo. Es fundamental para la regulación homeostática en los órganos del cuerpo. Los núcleos se encuentran relacionados con una gran variedad de funciones viscerales como la secreción hormonal; efectos autónomos; termorregulación; ingesta de comida y agua; sueño y ritmos circadianos; memoria; comportamiento emocional y respuesta sexual.

Los núcleos hipotalámicos y sus funciones específicas se presentan a continuación:

- Núcleo anterior: regula la sed y la termorregulación, mediante la sudoración; inhibe la liberación de tirotropina en la hipófisis.
- Núcleo arqueado: regula el apetito; secreta hormonas que regulan la hipófisis como la GhRH (hormona estimuladora de crecimiento), GhIH (hormona inhibidora de crecimiento), PrLH (hormona liberadora de prolactina), PrIH (hormona inhibidora de prolactina), TRH (hormona liberadora de tirotropina) y GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), entre otras.
- Núcleo dorsomedial: se encarga de la ira y otras emociones.
- Núcleo mamilar: retransmite entre el sistema límbico y el tálamo; participa en la memoria de largo plazo.
- Núcleo paraventricular: produce oxitocina (participa en el parto, la lactancia y el orgasmo), vasopresina y la hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH), controlando la hipófisis posterior.

- Núcleo posterior: funciona junto con la materia gris, que rodea el acueducto del mesencéfalo, en el control emocional, cardiovascular y el dolor.
- Núcleo preóptico: control hormonal de las funciones reproductoras.
- Núcleo supraquiasmático: regula los ritmos circadianos y el ciclo reproductor femenino.
- Núcleo supraóptico: produce la hormona antidiurética (participa en el equilibrio hidroeléctrico); controla la hipófisis posterior.
- Núcleo ventromedial: es el centro de saciedad, suprime el hambre (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.3.1.3. Epitálamo

El epitálamo, una pequeña región superior y posterior al tálamo, está constituido por la glándula pineal o epífisis (secreta melatonina, la cual estimula el sueño), y los núcleos habenuares (retransmiten información del sistema límbico al mesencéfalo).

Las áreas sensitivas intervienen en la percepción de la información sensitiva; las áreas motoras controlan la ejecución de los movimientos voluntarios; y las áreas de asociación, modulan funciones más complejas como la memoria, la personalidad y la inteligencia. Los núcleos basales ayudan a iniciar y a concluir movimientos; suprimen los movimientos no deseados y regulan el tono muscular (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.3.2. Telencéfalo

El telencéfalo embrionario se transforma en el cerebro, la estructura más grande y notoria del encéfalo humano (Fig.12).

5.3.1.4.3.2.1. Cerebro

El cerebro forma casi el 83 % del volumen encefálico, consiste en una corteza cerebral externa, una región interna de sustancia blanca cerebral con núcleos de sustancia gris.

La corteza cerebral es una región de sustancia gris que forma el borde externo del cerebro. Mide de 2 a 4 mm de espesor, constituye casi el 40 % de la masa del

encéfalo, y contiene miles de millones de neuronas (principalmente células piramidales y estrelladas) dispuestas en capas. La región cortical se pliega sobre sí misma, estos pliegues se denominan giros o circunvoluciones, las grietas más profundas entre estos giros se denominan fisuras, y las más superficiales se conocen como surcos. La fisura longitudinal divide el cerebro en una mitad derecha y una mitad izquierda, denominadas hemisferios cerebrales, que se conectan internamente mediante el cuerpo caloso (Fig. 13) (Chu, Cuenca y López, 2015; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

El hemisferio derecho e izquierdo, tienen funciones diferentes, estas se presentan a continuación en la Tabla 8.

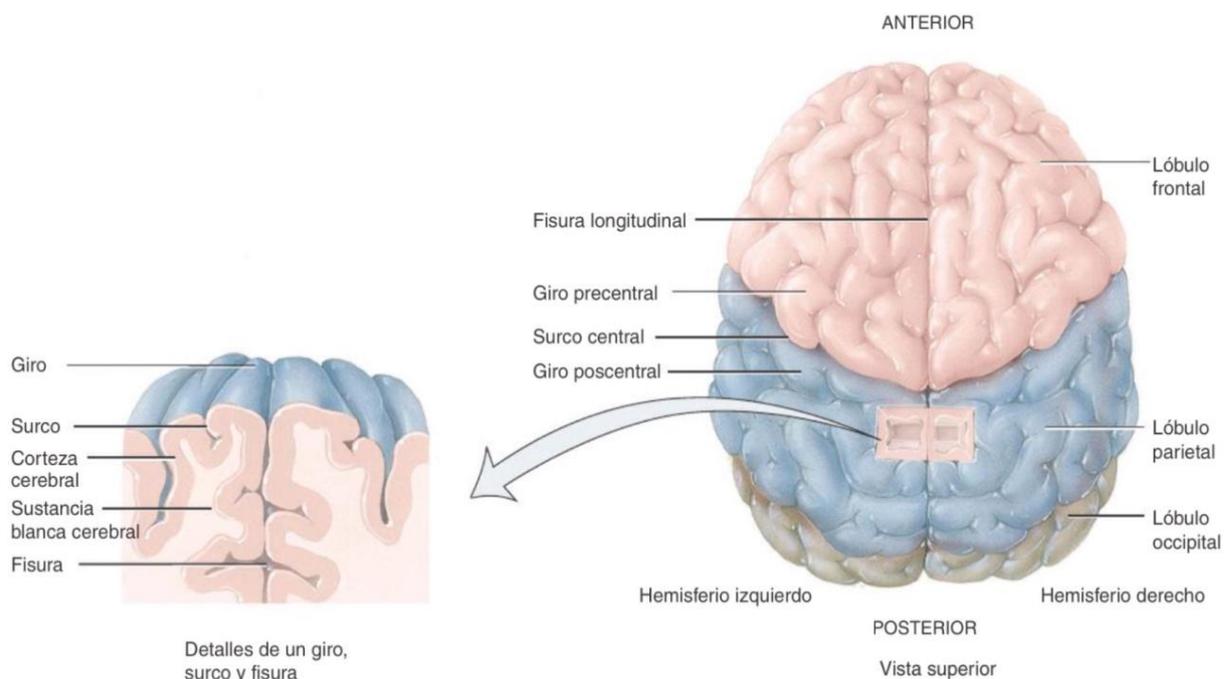


Figura 13. Cerebro. Se observa cómo se encuentra formado el cerebro, desde la forma de los surcos, giros y fisuras, así como los dos hemisferios (derecho e izquierdo) (Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 8. Funciones de los hemisferios cerebrales (Tortora y Derrickson, 2018).

Hemisferio	Funciones
Derecho	<ul style="list-style-type: none"> ● Recibe señales sensitivas somáticas desde los músculos de la mitad izquierda del cuerpo, y los controla. ● Conocimiento musical y artístico. ● Sentido del espacio y patrones de percepción. ● Reconocimientos de rostros y del contenido emocional de las expresiones faciales. ● Genera el contenido emocional del lenguaje. ● Genera imágenes mentales para comparar las relaciones espaciales. ● Identifica y discrimina diferentes olores.
Izquierdo	<ul style="list-style-type: none"> ● Recibe señales sensitivas somáticas desde los músculos de la mitad derecha del cuerpo, y los controla. ● Razonamiento. ● Habilidades numéricas y científicas. ● Capacidad para utilizar y comprender el lenguaje. ● Lenguaje escrito y hablado.

Cada hemisferio cerebral se subdivide a su vez en varios lóbulos. Dichos lóbulos se denominan según los huesos que los cubren (Fig. 14): frontal, parietal, temporal y occipital.

- **Lóbulo frontal:** El lóbulo frontal está relacionado con la reflexión y la regulación de la acción. Asimismo, se asocia a la relación que hay entre la visión, la postura erecta y bípeda. De igual modo, regulan el sentido de anticipación del futuro, por lo cual debe existir el emplazamiento de sentimientos de inquietud, los centros del ansia y la desazón.
- **Lóbulos parietales:** Los lóbulos parietales están asociados a la percepción espacial (ubicación tridimensional), y al intercambio de información entre el cerebro y el resto del cuerpo.
- **Lóbulos temporales:** Los lóbulos temporales cumplen una variedad de complejas tareas perceptuales, y captan cualidades sonoras en la corteza auditiva. La facultad de conectar estímulos auditivos con los visuales también se localiza en este lóbulo.
- **Lóbulos occipitales:** Los lóbulos occipitales guardan relación con la vista (procesamiento de la información que llega a la retina). (Ponce, 2012; Tortora y Derrickson, 2018).

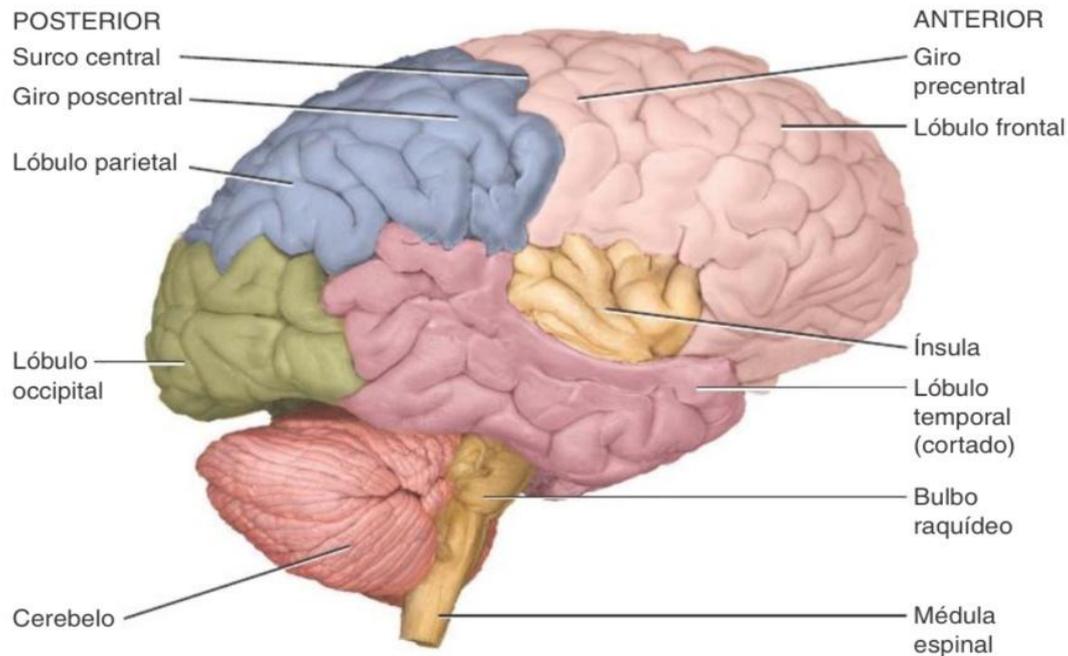


Figura 14. Lóbulos cerebrales. Se muestran en diferentes colores las regiones del cerebro que integran los cuatro lóbulos cerebrales, en color rosa claro el lóbulo frontal, en azul el lóbulo parietal, en rosa el lóbulo temporal y en verde el lóbulo occipital (Tortora y Derrickson, 2018).

Cabe destacar que en seguida de la corteza cerebral se encuentra la sustancia blanca cerebral, que constituye la mayor parte del volumen del cerebro; está compuesta por neuroglia y fibras nerviosas mielínicas (axones), que transmiten señales nerviosas de una región del cerebro a otra, así como entre el cerebro y centros inferiores del encéfalo. Dichas fibras forman tres tipos de tractos:

- Los **tractos de asociación** contienen axones que conducen impulsos nerviosos dentro del mismo hemisferio cerebral. Las *fibras de asociación largas* comunican los lóbulos de un hemisferio, mientras que las *cortas*, comunican las circunvoluciones dentro de un lóbulo.
- Los **tractos comisurales** presentan axones que conducen impulsos nerviosos desde un hemisferio cerebral al otro, mediante puentes llamados comisuras, ejemplo de estas son: el cuerpo calloso, la comisura anterior y la posterior.
- Los **tractos de proyección** incluyen axones que van en sentido vertical entre los centros superiores e inferiores del encéfalo y la médula espinal,

transportando información entre el cerebro y el resto del cuerpo (Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

Como se mencionaba anteriormente, en el interior de la sustancia blanca cerebral se encuentran los núcleos basales, que son un conjunto de masas de sustancia gris subcorticales del cerebro, que se sitúan bajo la parte anterior de los ventrículos laterales, en sentido lateral del tálamo.

Los principales núcleos basales son tres: los caudados (núcleos en forma de coma), el putamen (caparazón) y los globos pálidos; estos dos últimos forman el núcleo lenticular. Así pues, el núcleo caudado y el lenticular, forman el cuerpo estriado. Están implicados en el control del movimiento, regulando el comienzo y el fin de estos, así como en la contracción subconsciente del músculo esquelético. Además ayudan a regular conductas emocionales; e iniciar y/o finalizar procesos cognitivos como la atención, la memoria y la planificación (Aguilar, 2011; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.1.4.3.2.2. Sistema límbico

El sistema límbico es un conjunto de estructuras interconectadas que conforman un circuito u anillo, en el borde interno del cerebro y el piso del diencefalo, que es capaz de regular la memoria, motivación y la emoción, estimulando emociones tales como: placer, dolor, docilidad, afecto, miedo y enojo.

El sistema límbico está compuesto por (Fig. 15):

- El lóbulo límbico es un borde en la superficie media de la corteza cerebral de cada hemisferio. Incluye el surco del cíngulo, que se encuentra sobre el cuerpo calloso, y el giro parahipocámpico, que se halla en el lóbulo temporal, hacia abajo.
- El hipocampo es una porción del giro parahipocámpico que se extiende sobre el piso del ventrículo lateral.
- El giro dentado se halla entre el hipocampo y el giro parahipocámpico.
- La amígdala está compuesta por varios grupos neuronales, localizados cerca de la cola del núcleo caudado.

- Los núcleos septales localizados dentro del área septal, formada por la región inferior del cuerpo calloso y el giro paraterminal.
- Los tubérculos mamilares del hipocampo, son dos masas redondeadas, próximas a la línea media, y cercanas a los pedúnculos cerebrales.
- Dos núcleos del tálamo, el núcleo anterior y el núcleo medial, participan en los círculos límbicos.
- Los bulbos olfatorios son cuerpos aplanados de la vía olfatoria.
- El fórnix, la estría terminal, la estría medular, el fascículo telencefálico medial y el tracto mamilotalámico están vinculados por haces de axones mielínicos de interconexión (Tortora y Derrickson, 2018).

El sistema límbico desempeña un papel fundamental en una amplia gama de emociones como el dolor, el placer, la docilidad, el afecto y la ira. También está relacionado con el olfato y con la memoria (Tortora y Derrickson, 2018).

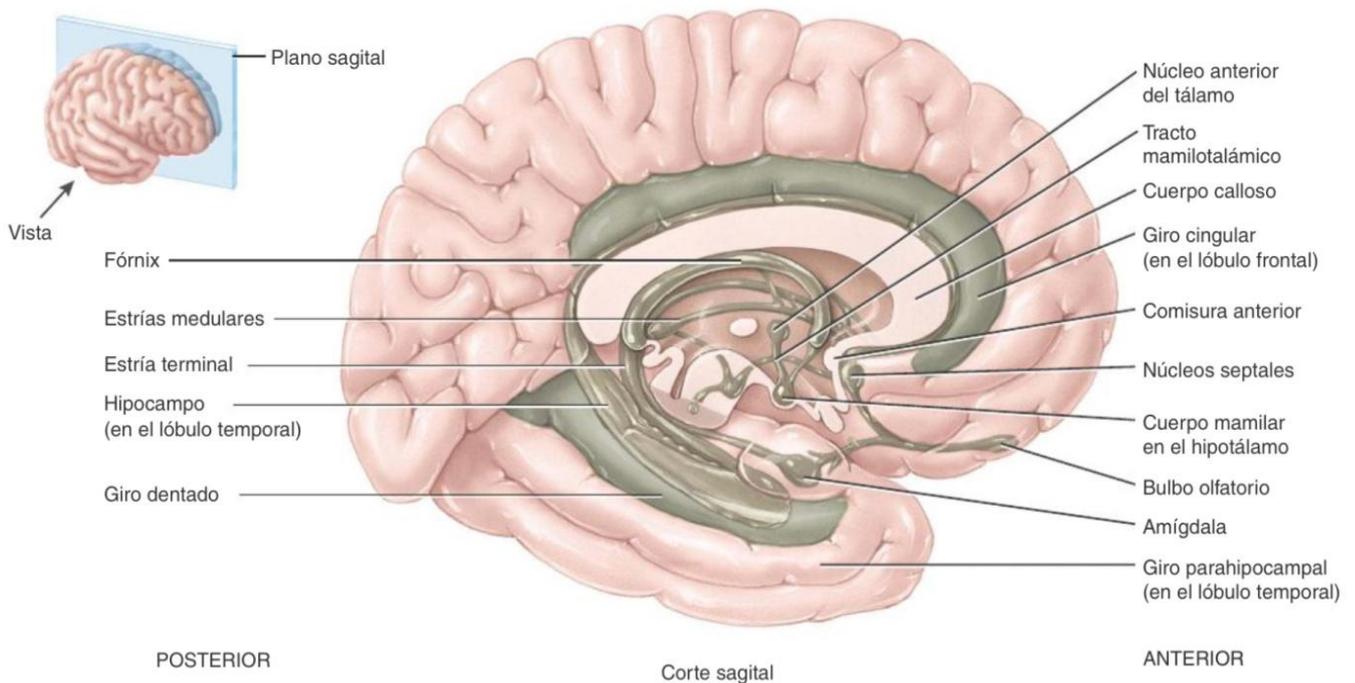


Figura 15. Componentes del sistema límbico. Se observan en color verde las diferentes estructuras que integran el sistema límbico, además de encontrarse señaladas otras estructuras que lo rodean (Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.2. Medula espinal

La médula espinal es una estructura larga y casi cilíndrica; presenta un ligero aplanamiento anteroposterior y tiene un grosor aproximado al del dedo meñique.

Entre sus principales funciones se encuentra el distribuir fibras motoras a los órganos efectores del cuerpo, glándulas y músculos; y en recoger información somatosensorial que ha de ser enviada al encéfalo. Con respecto al encéfalo, esta cuenta con cierta autonomía, pues en ella se localizan diversos circuitos de control reflejo (Chu, Cuenca y López, 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.2.1. Anatomía externa

La médula espinal, en los adultos, se extiende desde el bulbo raquídeo, pasando por el agujero magno hasta el borde superior de la segunda vértebra lumbar. Su longitud es de unos 25 o 42 cm; en cuanto a su diámetro, este es de aproximadamente 2 cm en la región torácica media, siendo más ancha en la región cervical baja y en la zona lumbar media, y más angosta en su segmento inferior.

La médula se encuentra alojada y protegida en el conducto vertebral de la columna vertebral. El conducto vertebral está formado por la superposición vertical de los forámenes o agujeros vertebrales; se compone de 24 vértebras individuales correspondientes a las regiones cervical (cuello), torácica (pecho) lumbar (parte inferior de la espalda), y por las vértebras fundidas que componen las porciones sacra y coccígea de la columna (localizadas en la región pélvica). La médula solo ocupa dos tercios de la columna vertebral, el resto de espacio lo completa una masa de raíces raquídeas (o espinales) que componen la “cola de caballo”.

De cada lado de la médula espinal surgen pequeños haces de fibras, formando dos filas a lo largo de la superficie dorsolateral y ventrolateral, estos se unen cuando atraviesan el agujero vertebral, constituyendo los nervios raquídeos (o espinales), que posteriormente se hablará de ellos.

Externamente, la médula espinal presenta dos engrosamientos, el primero llamado engrosamiento o intumescencia cervical, que se extiende desde la cuarta vértebra cervical (C4) hasta la primera torácica (T1), mientras que el segundo engrosamiento o intumescencia lumbar se localiza entre la novena y duodécima vértebra torácica. Por debajo de este último engrosamiento, la médula espinal se adelgaza formando una estructura cónica denominada cono medular, que termina, en el caso de los adultos, en el disco intercentral, entre la primera y segunda vértebra lumbar (L1-L2).

A partir de este cono se origina el *filum terminale* (filamento terminal), que es una prolongación de la piamadre que se prolonga en sentido caudal y se encarga de fijar la médula espinal al coxis. Cabe señalar que la piamadre forma parte de las meninges espinales, las cuales ayudan a proteger a la medula espinal (Chu, Cuenca y López, 2015; Marieb, 2008; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.2.1.1. Meninges espinales

Las tres meninges espinales (duramadre, aracnoides y piamadre) que se pueden observar en la Figura 16, cubren los nervios espinales hasta el punto en que abandona la columna vertebral, a través de los forámenes intervertebrales. Estas presentan el mismo nombre y constitución que las meninges cerebrales, ya antes descritas. Cabe señalar que, en el caso de la piamadre, esta presenta unas extensiones membranosas triangulares denominadas ligamentos dentados, que permiten la fijación de la médula espinal. Dichos ligamentos se proyectan lateralmente; se fusionan con la aracnoides y con la superficie interna de la duramadre, entre las raíces anteriores y posteriores de los nervios raquídeos a cada lado.

La médula espinal también se encuentra protegida por un colchón de grasa y de tejido conectivo, que se localiza en el espacio o cavidad epidural. Así mismo, tanto los ligamentos vertebrales como el líquido cefalorraquídeo, constituyen una protección adicional para médula espinal (Aguilar, 2011; Ponce, 2012; Tortora y Derrickson, 2018).

5.3.2.2. Anatomía interna

Al igual que el encéfalo, la médula espinal está formada por sustancia blanca y gris. Pero al contrario que el encéfalo, la sustancia blanca de la médula (compuesta por haces ascendentes y descendentes de axones mielinizados) se halla en la parte externa, y dos surcos la dividen en dos sectores, derecho e izquierdo. Mientras que la sustancia gris (formada por neuroglia, dendritas, cuerpos celulares, axones cortos amielínicos o con muy poca mielina) se halla en la parte interna, y presenta la forma de una letra H o de mariposa, esta tiene una barrera transversal que se denomina comisura gris, y a través de ella se encuentra un pequeño espacio llamado conducto central, el cual está lleno de LCR, y se extiende por toda la médula hasta continuar

con el cuarto ventrículo del bulbo raquídeo (Fig. 16). Así mismo, anterior a la comisura gris, se encuentra la comisura blanca anterior (ventral), que conecta la sustancia blanca de los sectores izquierdo y derecho de la médula espinal.

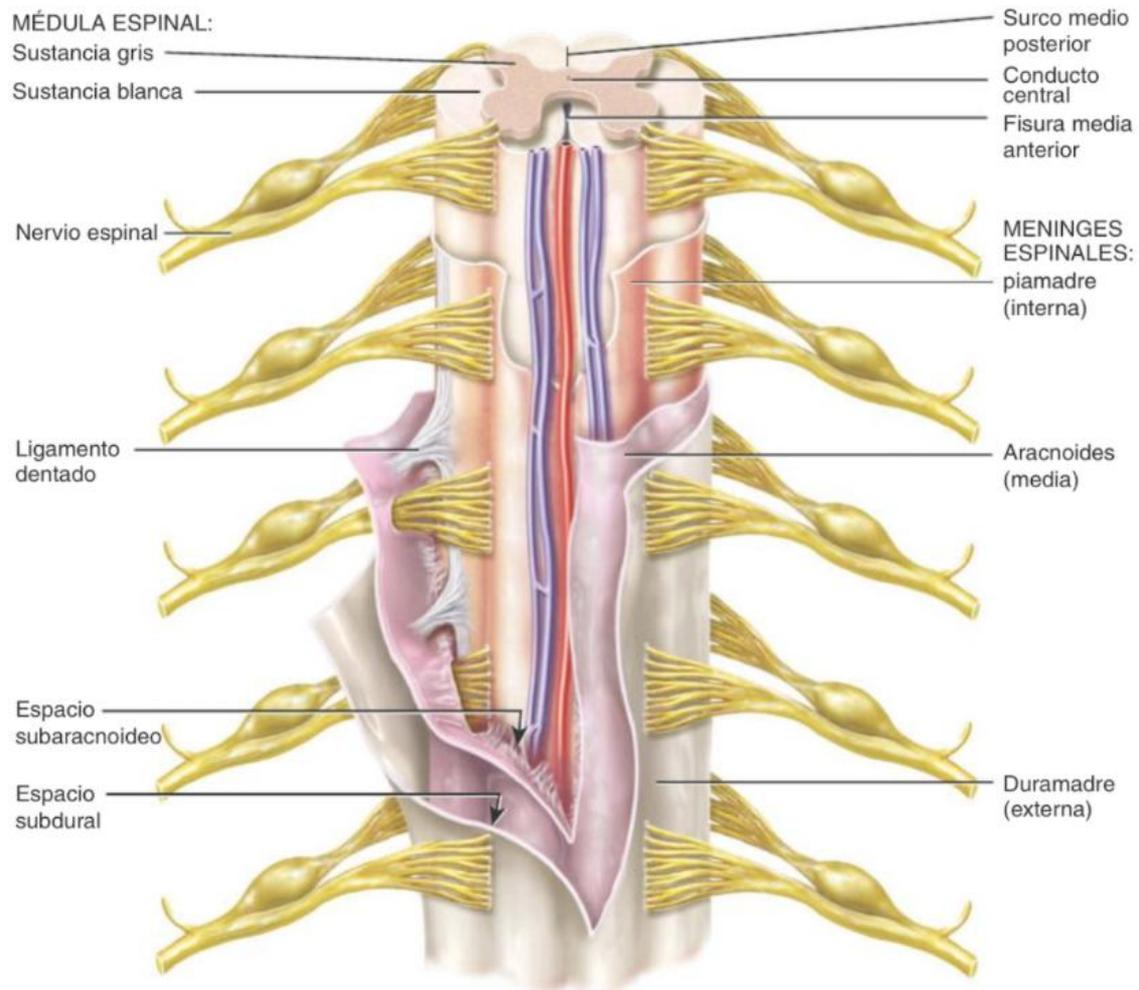


Figura 16. Anatomía macroscópica de la médula espinal. Se observan las estructuras más importantes por las que se encuentra integrada la médula espinal, así como meninges (piamadre, aracnoides, duramadre) que la protegen (Tortora y Derrickson, 2018).

La sustancia gris presenta núcleos al igual que el encéfalo, y se encuentra subdividida en regiones llamadas astas. Las astas grises posteriores (dorsales), contiene cuerpos celulares y axones de interneuronas y de neuronas sensitivas aferentes. En el caso de las astas grises anteriores (ventrales) contienen los núcleos motores somáticos, que generan impulsos nerviosos para la contracción del músculo esquelético. Entre las astas ya descritas se encuentran las astas grises laterales, las cuales solo están presentes en los segmentos torácicos y lumbares

superiores de la médula espinal. Contienen núcleos motores autónomos, que se encargan de regular la actividad del músculo liso, músculo cardíaco y glándulas.

Al igual que la sustancia gris, la sustancia blanca, se organiza en regiones. Las astas grises anteriores y posteriores dividen la sustancia blanca de cada lado en tres grandes áreas denominadas columnas o cordones: 1) columnas blancas anteriores (ventrales), 2) columnas blancas posteriores (dorsales), y 3) columnas blancas laterales. Cada una de estas columnas contiene por su parte, fascículos de axones, que se denominan tractos. Los tractos sensoriales (ascendentes) consisten en axones que conducen los impulsos nerviosos hacia el encéfalo, mientras que los tractos que conducen los impulsos desde el encéfalo a los efector (músculos o glándulas), se denominan tractos motores (descendentes) (Aguilar, 2011; Saladin, 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

5.4. Sistema Nervioso Periférico (SNP)

El SNP se encuentra subdividido, en sistema nervioso somático (*soma-*, cuerpo) (SNS) constituido por neuronas sensitivas y motoras, que transmiten información o impulsos al SNC; sistema nervioso autónomo (*auto-*, propio; y *-nómico*, ley) (SNA) compuesto por neuronas sensitivas y neuronas motoras, esta zona motora del SNA tiene 2 ramas: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático; y sistema nervioso entérico (*enteros-*, intestino) (SNE).

Este sistema está formado por todo el tejido nervioso que se encuentra fuera de la médula espinal; compuesto básicamente por nervios (haz de cientos de miles axones, asociados a tejido conectivo y vasos sanguíneos, que se encuentran fuera del encéfalo y médula espinal), ganglios ("*glanglion-*, nudo"; pequeñas masas de tejido nervioso constituidas por los cuerpos celulares de las neuronas), plexos entéricos (redes extensas de neuronas localizadas en las paredes de los órganos del tubo digestivo) y receptores sensoriales (estructura del sistema nervioso que controla los cambios en el medio ambiente externo o interno) (Chu, Cuenca y López, 2015; Silva, et al., 2013; Tortora y Derrickson, 2018).

Siendo los nervios craneales y espinales, las estructuras del SNP que juegan un papel importante en la patología de la EM, por lo que se revisaran a continuación.

5.4.1. Revestimientos conectivos de los nervios

Tanto los nervios espinales como los craneales, están formados por axones que se encuentran rodeados por tejido conectivo. Los axones individuales en cada nervio, sea mielínico o amielínico, presentan tres láminas de tejido conectivo: el **endoneuro** que es la capa más interna, constituida por fibras colágenas, fibroblastos y macrófagos. Los grupos de axones y su respectivo endoneuro se unen en fascículos, los cuales se encuentran cubiertos por el **perineuro**, la capa media. Mientras que la envoltura más externa es el **epineuro**, formada por fibroblastos y fibras gruesas de colágeno. La duramadre de las meninges espinales se fusionan con el epineuro, a medida que el nervio atraviesa el foramen intervertebral (Tortora y Derrickson, 2018).

5.4.2. Nervios craneales

Hay un total de 12 pares de nervios craneales, se denominan de esta forma debido a que atraviesan los forámenes de los huesos craneales y se originan en el encéfalo, en el interior de la cavidad craneal.

Cada nervio craneal se distingue tanto por el número romano como por el nombre que recibió. Los números indican el orden, de adelante hacia atrás, en que los nervios salen del cráneo. Así mismo, los nombres destacan sus funciones o su distribución.

Tres nervios craneales (los pares I, II y VIII) contienen axones sensitivos, por lo que se les denomina **nervios sensitivos especiales**. Estos nervios son propios de la cabeza y se asocian con los sentidos especiales de olfato, vista y audición.

Cinco nervios craneales (III, IV, VI, XI y XII) se clasifican como **nervios motores**, porque contiene solo axones de neuronas motoras cuando abandonan el encéfalo. Los axones motores que inervan los músculos esqueléticos son de dos tipos:

1. Los *axones motores branquiales* inervan los músculos esqueléticos que se desarrollan de los arcos faríngeos.
2. Los *axones motores somáticos* inervan músculos esqueléticos que se desarrollan de las somitas cefálicas (músculos oculares y músculos

linguales). Estas neuronas abandonan el encéfalo a través de los cinco nervios motores craneales (III, IV, VI, XI y XII). Los axones motores que inervan el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas se denominan axones motores *autónomos* y forman parte de la división parasimpática.

Los cuatro nervios motores restantes (V, VII, IX y X) son **nervios mixtos**, contiene tanto neuronas sensitivas que entran en el tronco del encéfalo como neuronas que lo abandonan (Tortora y Derrickson, 2018). En la Tabla 9, se presenta un resumen de los componentes y funciones principales de los nervios craneales, los cuales se pueden observar en la Figura 17.

Tabla 9. Resumen de los componentes y funciones principales de los nervios craneales
(Tortora y Derrickson, 2018).

Nervio craneal	Componentes	Funciones principales
(I) olfatorio	<i>Sensitivo especial</i>	Olfato
(II) Óptico	<i>Sensitivo especial</i>	Visión
(III) Oculomotor o motor ocular común	<i>Motor</i> Somático Motor (autónomo)	Movimiento del párpado superior y del globo ocular. Acomodación del cristalino para la visión cercana. Constricción de la pupila.
(IV) Troclear	<i>Motor</i> Somático	Movimiento del globo ocular.
(V) Trigémino	<i>Mixto</i> Sensitivo Motor (branquial)	Conduce impulsos de sensaciones táctiles, dolorosas y térmicas del cuero cabelludo, la cara y la cavidad oral (incluidos los dientes y los dos tercios anteriores de la lengua). Masticación y control del músculo del oído medio.
(VI) Abducens	<i>Motor</i> Somático	Movimiento del globo ocular.
(VII) Facial	<i>Mixto</i> Sensitivo Motor (branquial) Motor (autónomo)	Gusto de los dos tercios anteriores de la lengua. Sensaciones de tacto, dolor y temperatura de la piel en el conducto auditivo externo. Control de los músculos de la expresión facial y del oído medio. Secreción de saliva y lágrimas.

Tabla 9 (cont.). Resumen de los componentes y funciones principales de los nervios craneales (Tortora y Derrickson, 2018).

Nervio craneal	Componentes	Funciones principales
(VIII) Vestibulococlear	<i>Sensitivo especial</i>	Audición y equilibrio.
(IX) Glossofaríngeo	<i>Mixto</i> Sensitivo Motor (branquial) Motor (autónomo)	Gusto del tercio posterior de la lengua. Propiocepción en algunos músculos de la deglución. Control de la presión arterial; monitorización de O ₂ y CO ₂ en la sangre. Sensaciones de tacto, dolor y temperatura de la piel del oído externo y de la porción superior de la faringe. Ayuda a la deglución. Secreción de saliva.
(X) Vago	<i>Mixto</i> Sensitivo Motor (branquial) Motor (autónomo)	Gusto de la epiglotis. Propiocepción de los músculos de las fauces y de la caja vocal. Control de la presión arterial y de las concentraciones de O ₂ y CO ₂ en la sangre. Sensaciones de tacto, dolor y temperatura de la piel del oído externo. Sensaciones provenientes de vísceras torácicas y abdominales. Deglución, tos y habla. Motilidad y secreción de órganos gastrointestinales. Constricción de las vías respiratorias. Disminuye la frecuencia cardíaca.
(XI) Accesorio	<i>Motor</i> Branquial	Movimiento de la cabeza y de la cintura escapular.
(XII) Hipogloso	<i>Motor</i> Somático	Palabra, manipulación de alimentos y deglución.

O₂: Oxígeno Molecular; CO₂: Dióxido de carbono

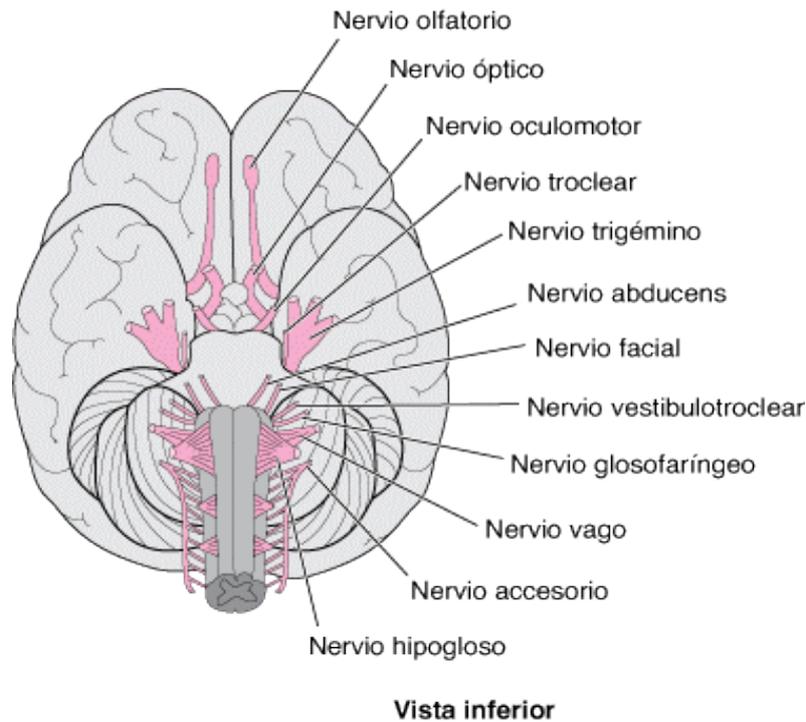
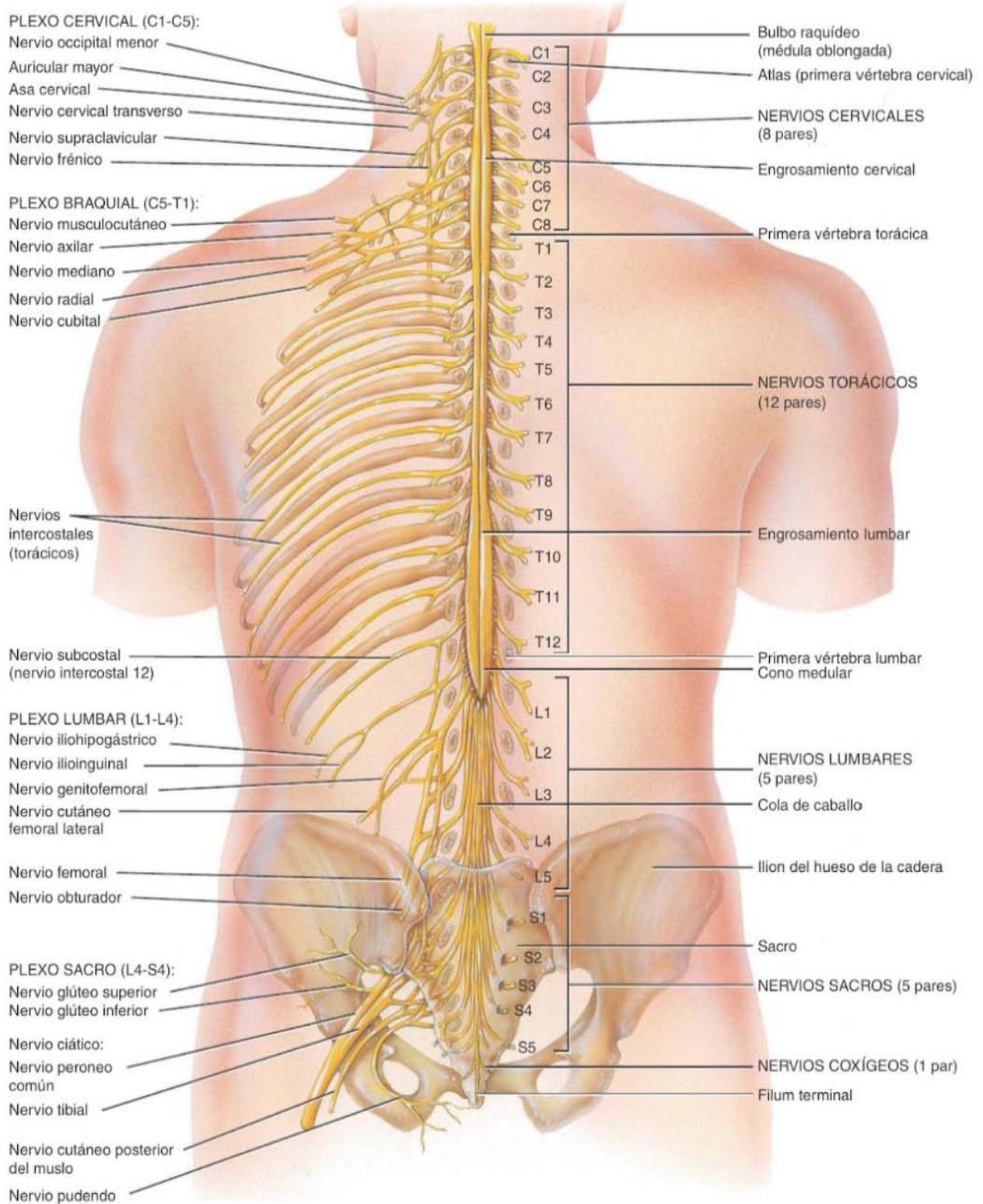


Figura 17. Nervios craneales. Se señalan y muestran en color rosa, los 12 pares de nervios craneales (Merck, 2018)

5.4.3. Nervios Espinales

Los nervios espinales son las vías de comunicación entre el SNC y ciertas regiones específicas del cuerpo, como los receptores sensitivos, los músculos y las glándulas. Son haces paralelos de axones y células neurogliales asociadas, envueltas en varias capas de tejido conectivo.

Estos nervios se designan y se enumeran, de acuerdo con la región y el nivel de la columna vertebral de dónde emergen. Hay un total de 31 pares, de los cuales, 8 son nervios cervicales (C1-C8), 12 pares son nervios torácicos (T1-T12), 5 nervios lumbares (L1-L5), 5 nervios sacros (S1-S5) y 1 par de nervios coxígeos (Co1) (Fig. 18) (Tortora y Derrickson, 2018).



Vista posterior de la totalidad de la médula espinal y porciones de los nervios espinales

Figura 18. Nervios espinales. Se presenta la forma y distribución de los 31 pares de nervios espinales, que se proyectan a lo largo de la médula espinal (Tortora y Derrickson, 2018).

6. ANATOMIA Y FISILOGIA DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO IMPLICADOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

6.1. Generalidades

La **inmunología** es la ciencia que se encarga del estudio del sistema inmunológico, que es un conglomerado de células, moléculas y tejidos, que en conjunto cooperan para proteger a los vertebrados de agentes infecciosos o nocivos, y a su vez proporcionan un sistema de vigilancia que monitorea la integridad de los tejidos del hospedero.

Estas respuestas son provocadas por elementos ajenos al cuerpo (virus, bacterias, parásitos, etc.), generando una respuesta inmunológica (Cañas, 2011; Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

La respuesta inmunológica se puede clasificar en dos tipos:

- La **Inmunidad innata (inespecífica)** está constituida por los mecanismos de defensa presentes desde el nacimiento, dicha defensa no reconoce específicamente a un microorganismo ni actúa contra todos ellos de la misma forma, pero constituye un sistema de alerta temprana y evita el acceso de los microorganismos en el cuerpo, además ayuda a eliminar a los que logran ingresar. Entre los componentes que la integran se pueden mencionar la primera línea de defensa (las barreras físicas y químicas de la piel y las mucosas) y la segunda línea de defensa (sustancias antimicrobianas, fagocitos, células Natural Killer, inflamación y fiebre).
- La **Inmunidad adaptativa (específica)** está integrada por los mecanismos de defensa que se encuentran relacionados con el reconocimiento específico de un microorganismo en particular, es decir que se adapta o se ajusta para actuar contra un organismo específico, una vez que este atravesó las defensas de la inmunidad innata. Este tipo de inmunidad está mediada por leucocitos denominados linfocitos T y B; y se clasifica en dos tipos: inmunidad celular (mediada por células) e inmunidad humoral (mediada por anticuerpos).

Los órganos y los tejidos linfáticos que integran el sistema inmunológico se encuentran distribuidos ampliamente en todo el cuerpo, estos se clasifican de acuerdo con sus funciones en dos grupos:

- Los **órganos linfáticos primarios**, que son sitios donde las células madre se dividen y se diferencian en células inmunocompetentes, comprenden la médula ósea (linfocitos B y linfocitos pre-T) y el timo (linfocitos T).
- Los **órganos o tejidos linfáticos secundarios**, lugares donde se lleva a cabo la mayor parte de las respuestas inmunológicas, incluyen los ganglios (folículos) linfáticos y el bazo (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

6.1.1. Funciones

El sistema inmunológico tiene dos funciones básicas: el **reconocimiento** de sustancias y organismos extraños que han ingresado en el organismo; y la **eliminación** de estos agentes mediante un repertorio diverso de células y moléculas, que en conjunto actúan para eliminar la amenaza potencial, y por consiguiente, **proteger** al organismo, asegurando su **homeostasis**.

Siendo una función importante del sistema inmunitario el poder determinar lo que es extraño (no propio) de lo que está normalmente presente en el cuerpo (lo propio).

Otra función sobresaliente es la “**vigilancia inmunológica**”, puesto que se encarga de detectar y destruir células tumorales (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

6.2. Inmunidad innata

La inmunidad innata (inespecífica), está integrada por barreras externas, físicas y químicas, que son proporcionada por la piel y las mucosas, además incluye defensas internas, como las sustancias antimicrobianas, los fagocitos, las células Natural Killer, la inflamación y la fiebre. Se basa en un juego limitado de receptores que se encuentran en todas y cada una de las células, como por ejemplo los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos específicos (PAMPs) y al peligro (DAMPs-alarminas), los primeros comúnmente se encuentran en microorganismos, pero no

en mamíferos, mientras que los segundos reconocen moléculas intracelulares provenientes de células apoptóticas o dañadas. Los PRRs al reconocer PAMPs, desencadenan una respuesta inflamatoria conduciendo a una destrucción eficiente de los microorganismos invasores.

Los PRRs pueden subdividirse de acuerdo a sus características estructurales en 5 familias: TLR (Receptor de Tipo Toll), CLR (Receptores de Lectina de Tipo C), NLR (Receptor de Tipo NOD), RLR (Receptores de Helicasa Similares a RIG) y receptores depuradores (Delves, et al., 2015; Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

A continuación, en la Tabla 10, se explican brevemente cada una de las líneas de defensa de la inmunidad innata.

Tabla 10. Resumen de las defensas innatas (Tortora y Derrickson, 2018).

Componentes	Funciones
Primera línea de defensa: piel y mucosas	
Factores físicos	
Epidermis	Forma una barrera física contra la entrada de los microorganismos, aunado a una descamación periódica.
Mucosas	Inhibe el ingreso de varios microorganismos.
Moco	Atrapa los microorganismos en las vías respiratorias y el tubo digestivo, además de lubricar y humectar dichas zonas.
Pelos	Filtran los microorganismos y el polvo presentes en la nariz.
Cilios	Junto con el moco, la tos y estornudos, atrapan y eliminan los microorganismos y el polvo de las vías aéreas superiores.
Aparato lagrimal	Las lágrimas diluyen y eliminan las sustancias irritantes y los microorganismos, evitando que estos se asienten sobre la superficie del ojo.
Ptialina (Saliva)	Elimina los microorganismos presentes en la superficie de los dientes y en la mucosa de la boca, además reduce la colonización microbiana mediante su flujo.
Orina	Elimina los microorganismos presentes en la uretra, por irrigación.
Vómitos y defecación	Expulsa los microorganismos del cuerpo.
Factores químicos	
Sebo	Los ácidos grasos instaurados del sebo forman una película que inhiben el crecimiento de algunas bacterias y hongos patógenos sobre la superficie de la piel, aunado a que esta última tiene un pH ácido, por la secreción de sudor, ácidos grasos y ácido láctico.
Lisozima	Enzima capaz de romper la pared celular de algunas bacterias Gram positivas; se encuentra presente en el sudor, las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales y los líquidos tisulares.
Jugo gástrico	La mezcla de ácido clorhídrico, enzimas y moco, destruye bacterias y la mayor parte de las toxinas presentes en el estómago.
Secreciones vaginales	La leve acidez dificulta el crecimiento bacteriano: eliminan los microorganismos de la vagina.

Tabla 10 (cont.). Resumen de las defensas innatas (Tortora y Derrickson, 2018).

Componentes	Funciones
Segunda línea de defensa: defensas internas	
Sustancias antimicrobianas	
Interferones	Proteínas producidas por linfocitos, macrófagos y fibroblastos, infectados por virus, estas protegen las células hospedero no infectadas de la infección viral. Existen 3 tipos: alfa (α), beta (β) y gamma (γ).
Sistema del complemento	Induce la lisis de microorganismo, promueve la opsonización, la fagocitosis y contribuye a los procesos inflamatorios.
Proteínas fijadoras de hierro	Inhiben el crecimiento de ciertas bacterias mediante la reducción de la disponibilidad de hierro. Ejemplo de estas son: la transferrina (en sangre y líquidos tisulares), la lactoferrina (en leche, saliva y moco), la ferritina (en hígado, bazo y médula ósea roja) y la hemoglobina (en la hemoglobina).
Proteínas antimicrobianas	Son péptidos cortos que posee actividad antibiótica de amplio espectro, además atraen células dendríticas y mastocitos, que son partícipes de respuestas inmunitarias. Por ejemplo: la dermicidina (producida por las glándulas sudoríparas), las defensinas y las catelicidinas (producidas por los neutrófilos, macrófagos y epitelios) y la trombocidina (producida por las plaquetas).
Células o procesos	
Células natural killer (NK)	Elimina las células diana infectadas y ciertas células tumorales, atacando cualquier célula del cuerpo anormal, mediante la liberación de gránulos de secreción que contienen perforinas (induce citólisis) y granzimas (enzimas proteolíticas que pueden inducir apoptosis). Luego, los fagocitos se encargan de la destrucción de los microorganismos liberados.
Fagocitos	Consiste en la ingestión de microorganismos u otras partículas, las dos células que participan en dicho proceso son los neutrófilos y los macrófagos, y este consta de cinco etapas: quimiotaxis, adhesión, ingestión, digestión y destrucción.
Inflamación	Limitan y destruyen los microorganismos e inicia la reparación tisular (dicho proceso se explica con más profundidad a continuación).
Fiebre	La temperatura corporal elevada de forma anormal, intensifica los efectos de los interferones, inhibe el crecimiento de algunos microorganismos y acelera la velocidad de algunas reacciones que contribuyen a la reparación de los tejidos.

Entre los mecanismos antes mencionados los más importantes, debido a su papel crucial en la respuesta inmunológica, son la inflamación y la fagocitosis.

6.2.1. Inflamación

La inflamación es una respuesta protectora inespecífica del cuerpo para eliminar la causa de un daño, así como células necróticas y propiciar la reparación de los tejidos afectados. Puede ser producida por una agresión física, química, autoinmune o microorganismos patógenos. Este proceso es caracterizado por cuatro signos y síntomas: rubor, dolor, calor y tumefacción (edema o hinchazón). También se puede producir la pérdida de la función del área afectada, de acuerdo al sitio y a la extensión de la lesión (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

Tiene como finalidad eliminar microorganismos, toxinas o sustancias extrañas presentes en el sitio de lesión, así como, evitar la diseminación hacia otros tejidos y preparar el sitio para la reparación tisular, para restaurar así la homeostasis.

La respuesta inflamatoria se desarrolla de la siguiente manera (Fig. 19):

- **Vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular.** El daño tisular causado por una herida o por un microorganismo patógeno invadiendo el organismo, induce una secuencia compleja de eventos. Inicialmente, el daño tisular activa el factor de Hageman (XII), el cual activa la cascada de las cininas, este sistema genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas cininógenos y mediante proteasas específicas denominadas calicreínas; uno de estos péptidos vasoactivos es la bradicinina, potente inductor del aumento de la permeabilidad vascular, así como del dolor; otro mediador es la calidina, que tiene efectos muy parecidos a la bradicinina. Las liberaciones de estas moléculas causan vasodilatación, resultando en un aumento del volumen sanguíneo (generando rubor), e incrementando la permeabilidad vascular, lo que produce el rompimiento del flujo laminar y edema (salida de líquido, células y proteínas del plasma). Cuando se exuda el plasma, la cascada de las cininas, de coagulación y fibrinólisis se activan. La bradicinina también estimula receptores del dolor en la piel. Este es un efecto protector para que el individuo proteja el área dañada. Los enzimas de coagulación activan una cascada que resulta en el depósito de factores insolubles de fibrina, que forma en su mayor parte un tapón para prevenir al resto del cuerpo de la infección. Otras sustancias que ayudan en dichos procesos son la histamina (que es liberada por

mastocitos, basófilos y plaquetas, esta ayuda a aumentar la vasodilatación y la permeabilidad), las prostaglandinas (lípidos liberados por células dañadas, intensifican los efectos de la histamina y las cininas, estimulan la migración de fagocitos), los leucotrienos (productos del metabolismo del ácido araquidónico, producidos por basófilos y mastocitos, aumentan la permeabilidad, ayudan a la adhesión y atracción de los fagocitos) y el complemento (estimulan la liberación de histamina, atraen neutrófilos y promueve la fagocitosis). Dichas sustancias permiten la orientación periférica (marginación) de los leucocitos.

- **Migración (movilización) de fagocitos.** En la primera hora desde el inicio del proceso inflamatorio, el endotelio expresa moléculas de adherencia llamadas selectinas y los leucocitos las integrinas, las cuales interactúan y permiten su adherencia de forma débil, lo que propicia el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio vascular hasta que llegan a un punto en el que se adhieren firmemente. Con el tiempo el endotelio puede quedar revestido de leucocitos (pavimentación). Tras su adhesión firme a las células endoteliales por medio de la interacción de las integrinas y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo 1) /CD31, los leucocitos emiten sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de ellas, y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Luego atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular, este último mecanismo se denomina diapédesis. Una vez en el espacio extravascular, los leucocitos son atraídos por quimiotaxis e inicia el proceso de fagocitosis que se explicará a continuación. Cabe destacar que los primeros leucocitos en llegar al sitio de lesión son los neutrófilos, a medida que el proceso inflamatorio progresa, los monocitos siguen a los neutrófilos en su camino a la lesión, una vez en el tejido, estos se diferencian a macrófagos, y siguen con el proceso de fagocitosis. Los leucocitos además de fagocitar a los patógenos, también degradan el tejido necrótico, y pueden prolongar la lesión tisular al liberar enzimas, mediadores químicos y especies reactivas del oxígeno (radicales libres de oxígeno, RLO).
- **La reparación tisular.** La elevación de la temperatura corporal además de potenciar la acción de los interferones, inhibir el crecimiento de algunos

microorganismos, incrementa a su vez la velocidad de las reacciones corporales que contribuyen a la reparación tisular (Honigmann, 2018; León, 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

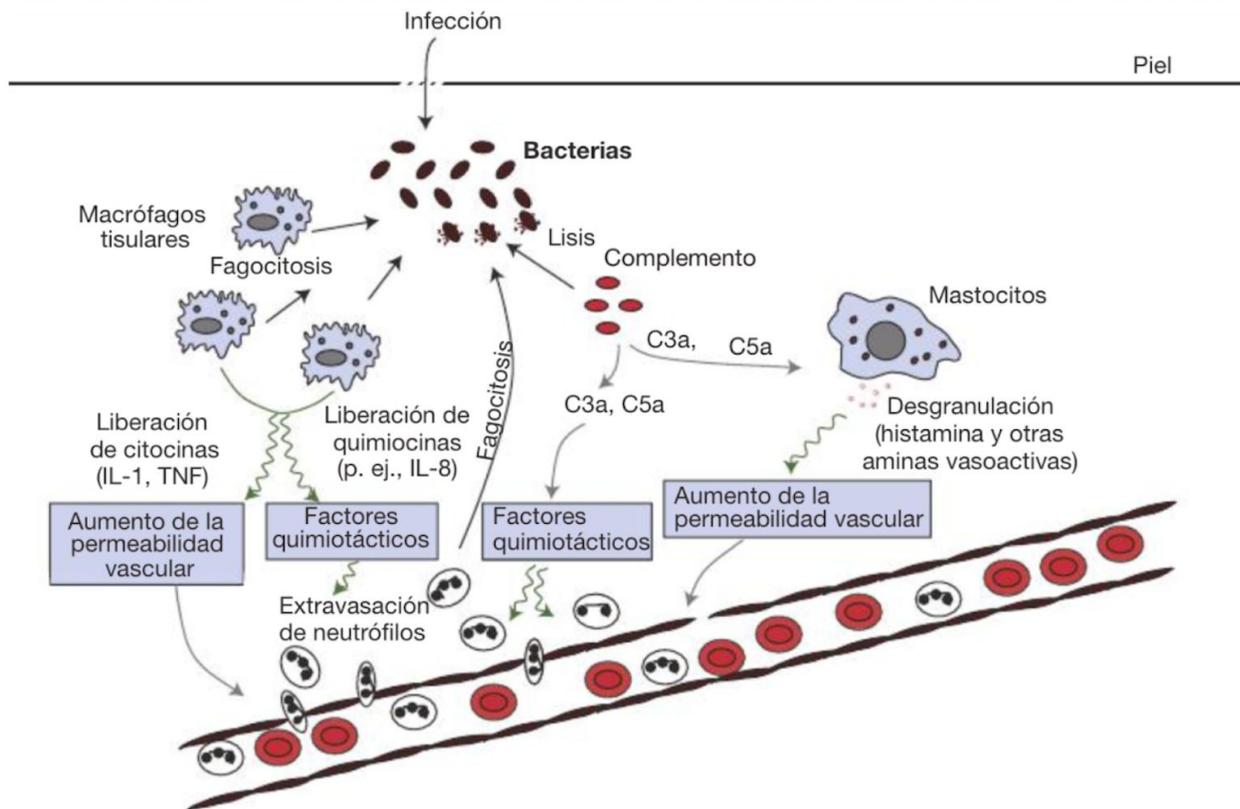


Figura 19. Reacción inflamatoria local aguda. Se representa un esquema general del proceso de inflamación tras la entrada de bacteria a través de una herida (Delves et al, 2015).

6.2.2. Fagocitosis

Como ya se había mencionado anteriormente la fagocitosis consta de cinco etapas, las cuales, *in vivo* e *in vitro*, inician tras los procesos de marginación, rodamiento y diapédesis de los fagocitos, que se llevan a cabo durante el proceso inflamatorio; dichas etapas se describen a continuación (Fig. 20):

1. **Quimiotaxis.** Es un movimiento estimulado por los compuestos químicos (quimiocinas) que atraen a los fagocitos hacia el sitio de lesión. Al llegar los leucocitos producen lipoxina, que es una molécula que se une a receptores de quimiocinas que frenan su migración.
2. **Adhesión.** Los fagocitos se adhieren a los microorganismos o a otra sustancia extraña mediante TLRs, proteínas del complemento o anticuerpos, que facilitan dicha adhesión.

3. **Ingestión.** La membrana plasmática del fagocito emite prolongaciones llamadas pseudópodos, los cuales engloban los microorganismos, en un proceso denominado ingestión. Cuando los pseudópodos se reúnen, se fusionan y rodean al microorganismo en una vacuola o saco denominado fagosoma (endocitosis).
4. **Digestión.** El fagosoma ingresa en el citoplasma, y se fusiona con los lisosomas para formar el fagolisosoma. El lisosoma aporta enzimas que son activadas por el pH (3.5 a 4.0), las cuales degradan las paredes microbianas, así como, carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El fagocito también produce sustancias oxidantes, tales como anión superóxido (O_2^-), anión hipoclorito (OCl^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), singlete de oxígeno, radical hidróxido, óxido nítrico e hipohaluros, en un proceso denominado estallido respiratorio, el cual genera especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.
5. **Destrucción.** La lisozima, las enzimas digestivas y los oxidantes, en el interior del fagolisosoma destruyen rápidamente a varios tipos de microorganismo. Las sustancias que no se pueden degradar permanecen en estructuras denominadas cuerpos residuales, dentro de la célula. (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

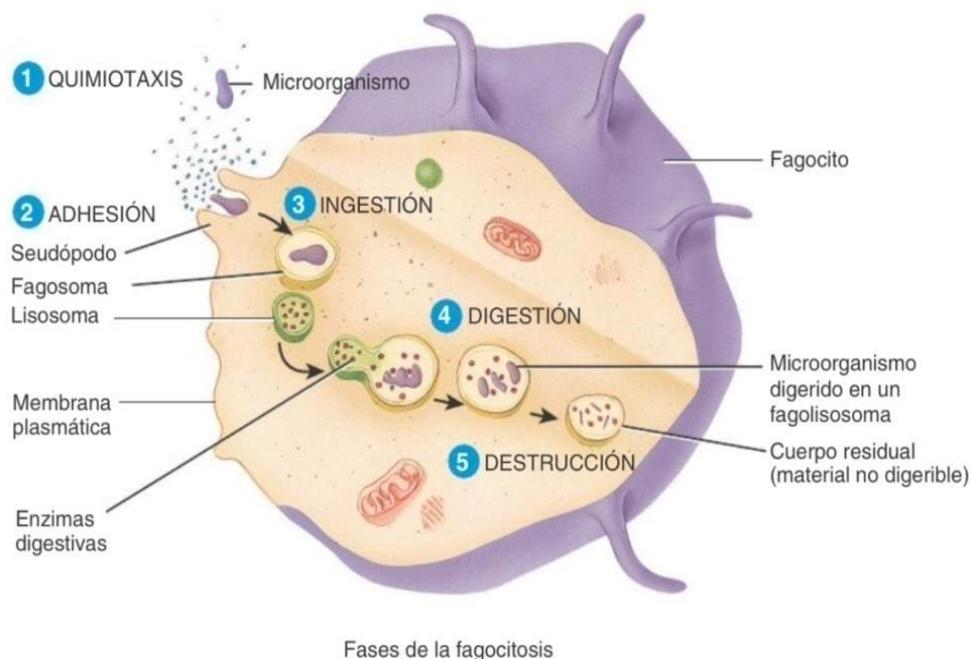


Figura 20. Fases de la fagocitosis. Se esquematizan las cinco fases (quimiotaxis, adhesión, ingestión, digestión, destrucción) que se llevan a cabo durante la fagocitosis, con el fin de destruir microorganismo o partículas antigénicas (Tortora y Derrickson, 2018).

6.3. Inmunidad adaptativa (específica)

La Inmunidad adaptativa, tiene la capacidad de proteger al cuerpo de agentes patógenos específicos (bacterias, virus, toxinas y tejidos extraños). Todos los agentes que se reconocen como extraños y que son capaces de dar inicio a una respuesta inmunológica se denominan **antígenos (Ag)** e inmunógenos.

Un inmunógeno es toda molécula extraña de carácter proteico, que tiene capacidad de inducir una respuesta inmunitaria *in vivo*. Mientras que un Ag, es una molécula grande y compleja de origen proteico, glúcido, lípidico o ácido nucleico, que se unirá a receptores específicos en la membrana de los linfocitos, *in vitro*. El término Ag deriva de su función como inductor de la reacción Ag-Ab *in vitro*; este se caracteriza por presentar inmunogenicidad y reactividad.

La inmunogenicidad (-gen, que genera) es la capacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria, mediante la estimulación de la producción de anticuerpos específicos, la proliferación de linfocitos T específicos o ambas; en cuanto a la reactividad es la capacidad que tienen los antígenos de reaccionar en forma específica con los anticuerpos o células que estimularon.

Existe una gran variedad de antígenos presentes en el medio ambiente, pero en forma típica, las proteínas son las más estudiadas y las que mejor desencadenan respuestas inmunitarias debido a su mayor tamaño (>10 000 daltons) y a que tienen en su estructura epítomos o determinantes antigénicos, que son regiones o zonas en la proteína que interactúan en una zona específica (paratopo-idiotipo) en los receptores de los linfocitos o con un anticuerpo preexistente.

En el caso de las sustancias más pequeñas, que presentan reactividad, pero carecen de inmunogenicidad, es decir que son incapaces de producir una respuesta inmunitaria por sí sola, son conocidas como haptenos (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

Cabe destacar que la inmunidad adaptativa se diferencia de la innata por dos propiedades que son: **1) especificidad** para una molécula extraña en particular (antígeno), y a su vez diferenciar entre moléculas propias y ajenas;**2) memoria** para

la mayoría de los antígenos con los que se tiene contacto, de tal forma que ante un segundo encuentro se ponga en marcha una respuesta más rápida y de mayor intensidad (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

6.3.1. Maduración de las células T y B

La inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos B (LB) y linfocitos T (LT), que se originan y desarrollan en los órganos linfáticos primarios (médula ósea, roja y timo), a partir de células madre pluripotenciales que proceden de la médula ósea roja. En el caso de los LB, estos maduran en la médula ósea roja, mientras que los LT se desarrollan a partir de las células pre-T, que migran de la médula ósea roja hacia el timo, donde maduran. Ambos linfocitos (B y T), reciben su nombre en función del sitio donde maduran (LB, en la bolsa de Fabricio en aves; LT, en timo).

Para que los LT y LB, puedan abandonar el timo y la médula ósea respectivamente, deben desarrollar inmunocompetencia, que es la capacidad de otorgar las respuestas inmunitarias adaptativas. Estas células comienzan a sintetizar varias proteínas específicas, que se insertan en sus membranas plasmáticas, algunas de ellas funcionan como receptores antigénicos (moléculas capaces de reconocer antígenos específicos); como es el caso de los marcadores de superficie denominados CD, por sus siglas en inglés (cluster of differentiation), que son proteínas de superficie celular que permiten identificar mediante anticuerpos monoclonales a las moléculas que expresan los linfocitos, con el fin de clasificarlos y separarlos.

En el caso de los LT maduros, hay dos tipos que abandonan el timo, los LT helper (Th) que expresan CD3, CD45 y CD4⁺; y los LT citotóxicos (Tc) que presentan CD3, CD45 y CD8⁺.

En cuanto a los LB maduros que abandonan la médula ósea, éstos deben poseer inmunoglobulinas de superficie IgM e IgD (que en apartados posteriores se hablará de ella) y el marcador de membrana CD19; así pues, de acuerdo al marcador de superficie (CD) pueden subdividirse en diferentes poblaciones: linfocitos B-1a (CD19 CD5⁺), linfocitos B-1b (CD19 CD5⁻), linfocitos B de zona marginal (ZM) (CD19 CD5⁻) y los linfocitos B-2 o foliculares (FO), que son CD19 CD5⁻ y generan la respuesta

inmune humoral, de la que se hablará a continuación (Delves, et al., 2015; Salinas, 2017; Tortora y Derrickson, 2018)

6.3.2. Tipos de inmunidad adaptativa

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa: la **inmunidad celular (mediada por células)** y la **inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)**. Ambos tipos requieren la presencia de antígenos.

En la inmunidad celular, los LTc reconocen a los Ags invasores en forma directa, es efectiva contra: microorganismos patógenos intracelulares, como virus, bacterias u hongos, algunas células cancerosas y tejidos extraños trasplantados. En cuanto a la inmunidad humoral, los LB se diferencian en células plasmáticas (plasmocitos), los cuales sintetizan y secretan proteínas específicas denominadas **anticuerpos (Ab)** o **inmunoglobulinas**, las cuales pueden unirse a un Ag específico, al hacerlo, se activan en él otras funciones biológicas que le permiten, entre otras cosas: activar al complemento, actuar como opsonina o unirse a células (fagocíticas, inflamatorias, plaquetas, etc.); esta respuesta se produce fundamentalmente contra Ag extracelulares, como virus, bacterias y hongos localizados en líquidos corporales o humores (como sangre o linfa). En ambos casos los LTh colaboran en dichas respuestas inmunitarias.

Cabe señalar que en función a su localización, un Ag determinado puede desencadenar ambos tipos de respuestas adaptativas, en consecuencia, ambas respuestas con frecuencia cooperan juntas para eliminar al mayor número de copias de un Ag específico del cuerpo, ya que por lo general en la mayoría de los casos, cuando ingresa por primera vez al organismo un Ag específico, solo un grupo pequeño de linfocitos (LTh, Tc y LB) tienen los receptores antigénicos correctos para responder, lo que se ve beneficiado posteriormente por la selección clonal (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018; Vega, 2009).

6.3.3. Selección clonal: principio

Cómo se mencionó anteriormente, cuando se inicia una respuesta inmunológica adaptativa, solo un grupo pequeño de linfocitos (LTh, Tc y LB) poseen los receptores antigénicos correctos para responder al Ag en cuestión, por lo que, cada

vez que estos linfocitos encuentran una copia del Ag y se exponen a los factores estimuladores, experimentan una selección clonal, que es un proceso en el cual un linfocito prolifera (se divide) y se diferencia (se convierte en una célula muy especializada), en respuesta a un Ag específico, teniendo como resultado la formación de una población idéntica de células, que poseen igual capacidad para reconocer el mismo Ag que el linfocito original (Fig. 21), a dichas células se les denominadas clones. Este proceso se desarrolla en los órganos y tejidos linfáticos secundarios.

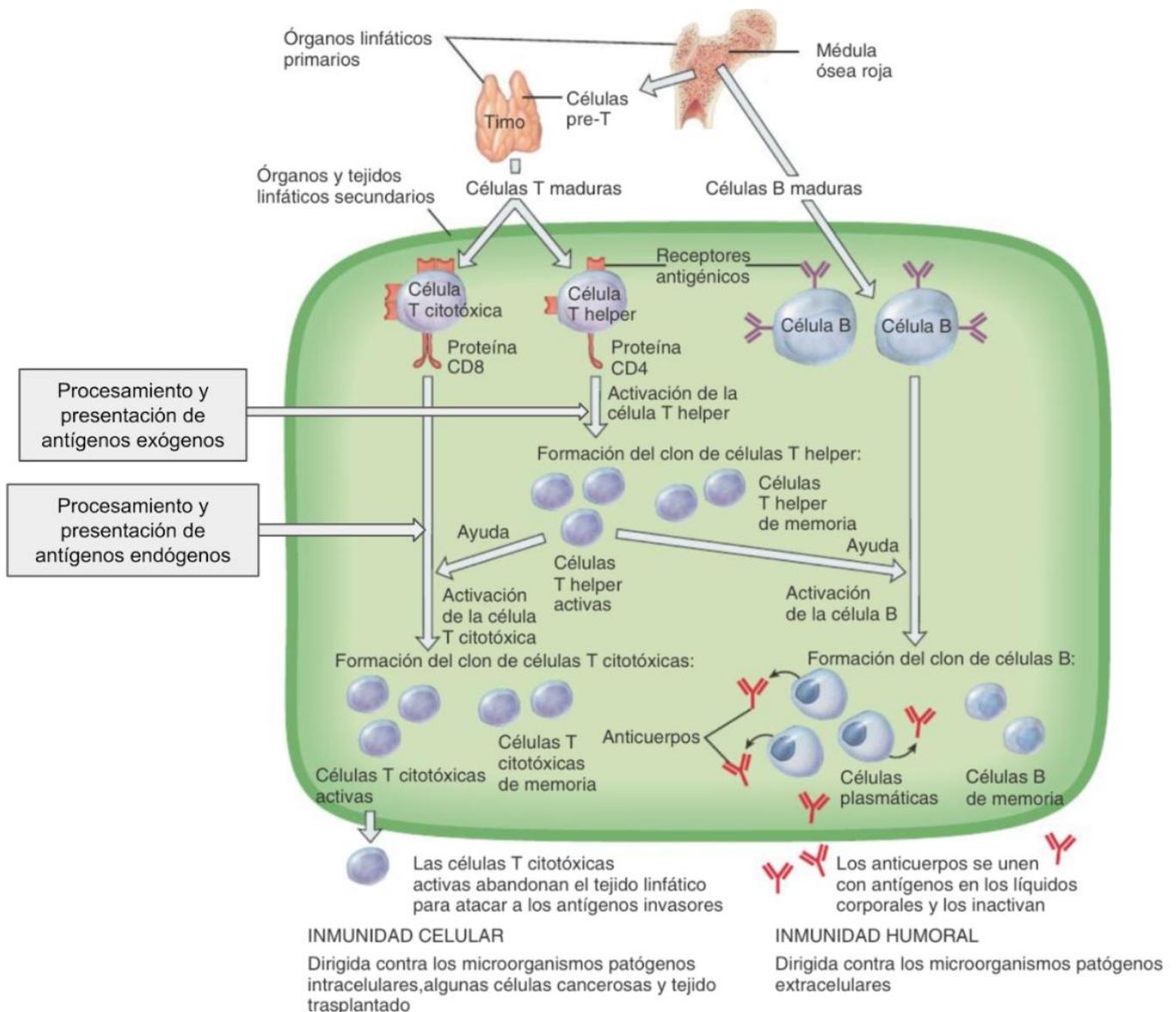


Figura 21. Esquema general de la inmunidad adaptativa. Se esquematizan de forma general los diferentes procesos que suceden durante la inmunidad adaptativa, celular y humoral; iniciando desde la salida de las células B y pre-T, de la médula ósea roja, hasta la formación del clon y posteriores funciones (modificada de Tortora y Derrickson, 2018).

La selección clonal puede originar dos tipos principales de células en el clon: células efectoras (LTh activas, LTc activadas y células plasmáticas) y células de memoria (Th, Tc y LB).

Las células efectoras desarrollan respuestas inmunitarias que conducen a la destrucción o a la inactivación del Ag, mientras que las células de memoria no participan activamente en dicha respuesta inicial, pues son células que se encuentran en fase G0 del ciclo celular durante mucho tiempo, no obstante, si el mismo Ag en un futuro vuelve a ingresar en el cuerpo, estas células de memoria están disponibles para desencadenar una reacción mucho más rápida y potente que la desarrollada en la primera invasión, destruyendo al Ag antes de que provoque los signos y síntomas de la enfermedad (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

Para que la selección clonal de inicio, los Ags deben ser procesados y presentados por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

6.3.4. Antígenos del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC)

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) son glucoproteínas transmembranales que se localizan en todas las células nucleadas del cuerpo, a excepción de los eritrocitos, estas son conocidas también como antígenos de los leucocitos humanos (human leukocyte antigens, HLA).

Existen dos tipos de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad: de clase I y de clase II. Las moléculas del MHC de clase I (MHC-I) se expresan en las membranas plasmáticas de todas células nucleadas del cuerpo. En el caso del MHC de clase II (MHC-II) están presentes en las membranas de células presentadoras de antígenos (CPA), que son células dendríticas, macrófagos y los linfocitos B.

La principal función del MHC es ayudar a los LT en el reconocimiento de Ags extraños “no propios”, a través del procesamiento antigénico, en el cual, las proteínas antigénicas se fragmentan en péptidos de menor tamaño que posteriormente se asocian con moléculas del MHC. El complejo formado (Ag-MHC) se inserta en la membrana plasmática de una célula del cuerpo mediante el proceso denominado presentación antigénica. Cuando el péptido proviene de una proteína

propia, los LT ignoran el complejo Ag-MHC, mediante el péptido de cadena invariable ligado a MHC-II (CLIP), pero si el fragmento peptídico es de una proteína extraña, estas células reconocen el complejo como extraño, y ponen en marcha la respuesta inmunitaria. Dependiendo del tipo de Ag (fuera o dentro de la célula), su procesamiento y presentación antigénica será diferente (Delves, et al., 2015; Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

6.3.4.1. Procesamiento de antígenos exógenos

Los Ags exógenos son aquellos que se encuentran en el líquido extracelular, estos son procesados y presentados por las CPAs.

Así pues, el procesamiento y presentación antigénica de un antígeno exógeno consta de los siguientes pasos (Fig. 22):

1. Ingestión del Ag. Las CPA los ingieren por fagocitosis o endocitosis.
2. Digestión del Ag en fragmentos peptídicos. Dentro del fagolisosoma, las proteasas ácidas (catepsinas) hidrolizan los Ags, formando fragmentos peptídicos.
3. Síntesis de moléculas del MHC-II. Las CPA sintetizan en el retículo endoplasmático (RE) moléculas del MHC-II (tres heterodímeros de cadenas α y β), que son asociadas con un trímero de la cadena invariable(Ii). Las cadenas invariables actúan como chaperonas para asistir el ensamble correcto de las cadenas α y β , bloqueando el sitio de unión del péptido.
4. Envoltura y transporte del complejo MHC-II y Ii. El complejo nonamérico se transporta en vesículas a través de la red pos-Golgi hacia los endosomas tempranos.
5. Fusión de las vesículas. Las vesículas que contienen los fragmentos peptídicos del Ag se fusionan con las que contiene el complejo MHC-II-Ii.
6. Unión de los fragmentos peptídicos con las moléculas del MHC-II. Debido al pH ácido, las proteasas catepsinas, se activan y digieren a Ii, dejando sólo un residuo de 24 aminoácidos en el sitio de unión del antígeno llamado CLIP; este péptido posteriormente es desplazado gracias a la ayuda de la chaperona HLA-DM o por HLA-DO en el caso de linfocitos B, permitiendo la unión del péptido al sitio de unión.

7. Inserción de los complejos Ag-MHC-II en la membrana plasmática. La vesícula de los complejos Ag-MHC-II es exocitada y se inserta finalmente en la membrana plasmática, dando así lugar a la presentación del antígeno, el cual podrá ser reconocido por LTh CD4⁺ (Delves, et al., 2015; Gutiérrez, Yamazaki y Huerta, 2006; Pérez, 2006; Tortora y Derrickson, 2018).

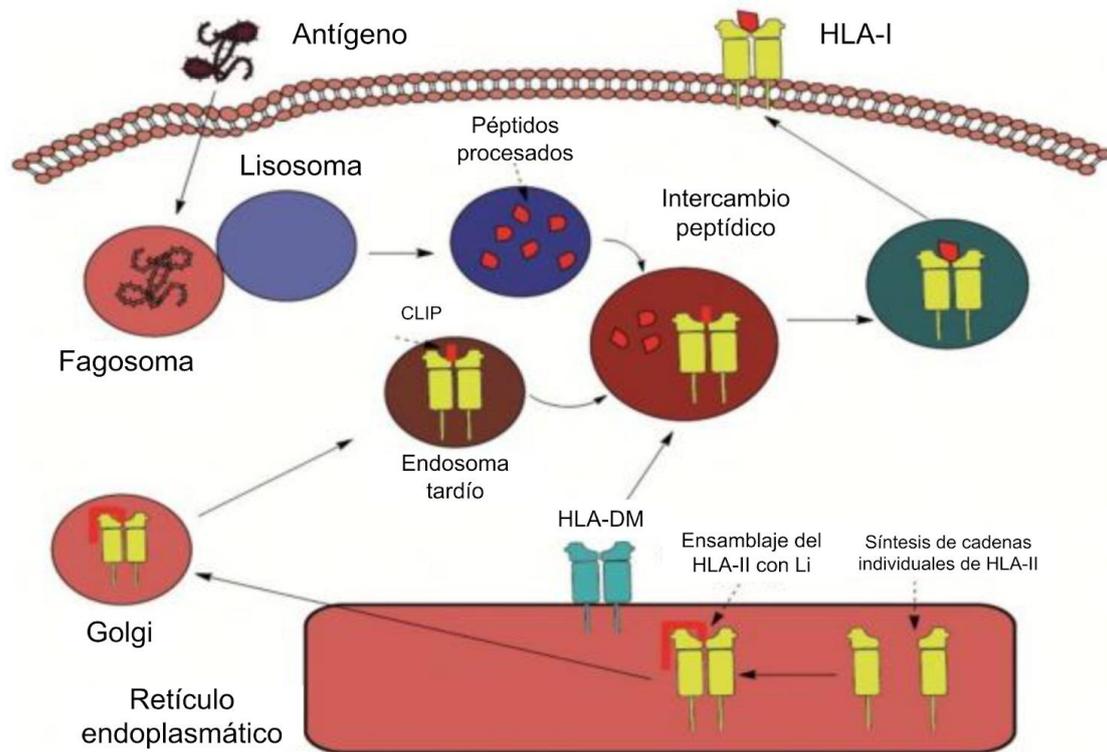


Figura 22. Procesamiento de antígenos exógenos. Se esquematizan los procesos que se llevan a cabo para que se formen los complejos antígeno exógeno-MHC-II, y posteriormente, se inserten en la membrana plasmática de las CPA (modificada de Honigmann, 2018).

6.3.4.2. Procesamiento de antígenos endógenos

Los Ags que se encuentran en el interior de las células corporales se denomina antígenos endógenos. El procesamiento y presentación del Ag endógeno ocurre de la siguiente forma (Fig. 23):

1. Digestión del Ag en fragmentos peptídicos. La degradación de las proteínas intracelulares es iniciada por proteólisis de proteínas ubiquitinadas en el citoplasma por los proteosomas multicatalíticos citosólicos. Los péptidos producidos en el citosol son transportados al lumen del RE mediante proteínas asociadas a transporte (TAP 1 y TAP 2).

2. Síntesis de moléculas del MHC-I. Las células infectadas sintetizan en el retículo endoplasmático, la cadena del MHC-I, que se encuentra integrada por la cadena α y la β_2 microglobulina.
3. Unión de los fragmentos peptídicos con las moléculas del MHC-I. Los fragmentos peptídicos del Ag se unen con las moléculas del MHC-I, dentro del retículo endoplasmático.
4. Transporte de los complejos Ag-MHC-I. Los complejos Ag-MHC-I, pasan al complejo de Golgi, donde se envuelven en vesículas.
5. Inserción de los complejos Ag-MHC-I en la membrana plasmática. Las vesículas con los complejos (Ag-MHC-I), se insertan en la membrana plasmática de la CPA, donde será reconocido por los LTc CD8⁺ (Gutiérrez, Yamazaki y Huerta, 2006; Pérez, 2006; Tortora y Derrickson, 2018)

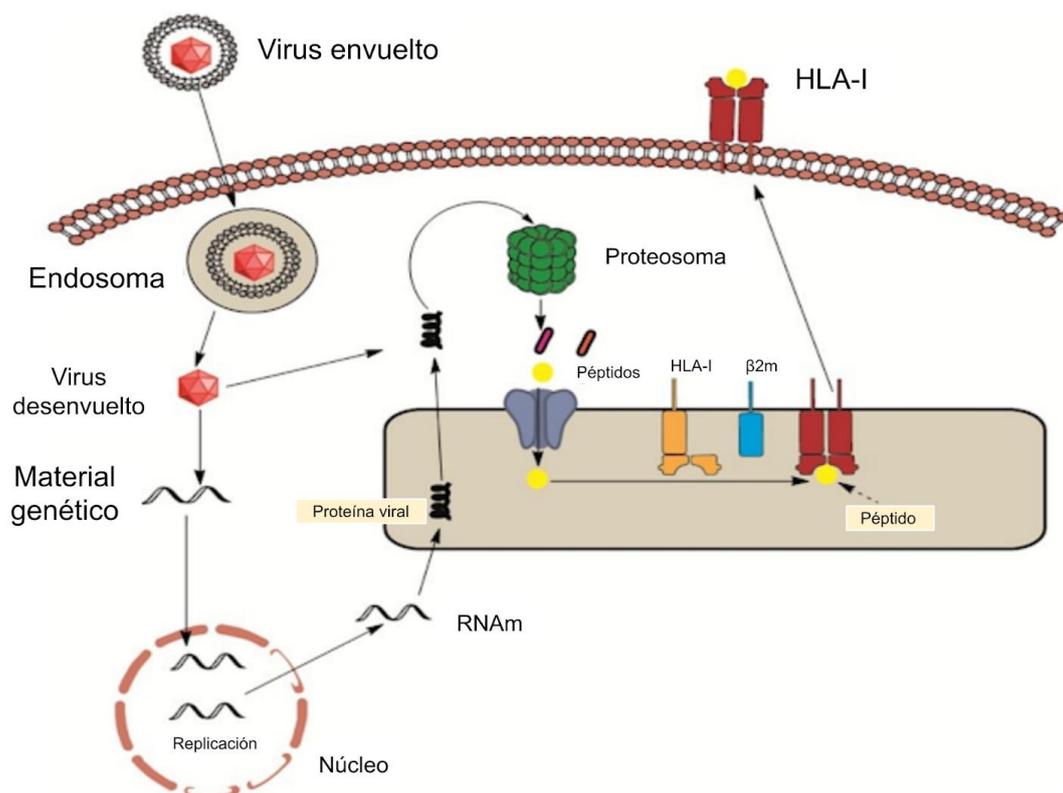


Figura 23. Procesamiento de antígenos endógenos. Se representan las fases para la formación de los complejos antígeno endógeno-MHC-I, así como su inserción en la membrana plasmática de las CPA (modificada de Honigmann, 2018).

El procesamiento y presentación antigénica se lleva a cabo en los órganos linfáticos secundarios, donde los LT CD4⁺ y CD8⁺, reconocen y se unen a los complejos Ag-MHC-II y Ag-MHC-I, respectivamente, mediante sus receptores antigénicos

presentes en su superficie, denominados receptores de LT (TCR), lo que desencadena una respuesta de inmunidad adaptativa (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

6.3.5. Inmunosinaptosoma

Cuando el TCR reconoce al antígeno en la CPA, induce la formación de microclusters de varios TCR acompañado de la reorganización y acercamiento de proteínas de señalización hacia la zona de contacto con la célula dendrítica. Esta zona de contacto se le conoce como inmunosinaptosoma o sinapsis inmunológica; la estructura formada se denomina complejo supramolecular de activación (SMAC, Supra Molecular Activation Cluster), este complejo altamente organizado y dinámico, se encuentra dividido en tres zonas concéntricas, llamadas región central, periférica y distal.

Una vez que se ha realizado el reconocimiento del antígeno y la formación del inmunosinaptosoma, se inicia un proceso de señalización que propicia la respuesta de inmunidad celular, la cual es coestimulada por citocinas (Honigmann, 2018).

6.3.6. Citocinas

Todas las células plasmáticas nucleadas, las CPA, los fibroblastos, las células endoteliales, los hepatocitos y las células renales, pueden secretar citocinas, que son péptidos, que mediante su unión a receptores que se encuentran en las células pueden comunicarse o transferir mensajes a otras células, para estimular o inhibir diversos procesos celulares normales, como el crecimiento, la proliferación o diferenciación celular, quimiotaxis, participación en la respuesta inmunológica (Tabla 11), entre otras.

Estas citocinas pueden actuar localmente, en células adyacentes (paracrina) o en células o tejidos distantes (endocrina) (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

Tabla 11. Resumen de las citocinas que tienen mayor participación en las respuestas inmunológicas (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

Citocina	Células que los producen	Funciones
Interleucina-1 (IL-1)	Macrófagos, células epiteliales	Promueve la proliferación de LTh; actúa a niveles del hipotálamo para provocar fiebre.
Interleucina-2 (IL-2)	LT	Coestimula la proliferación de LTh (CD4), LTc (CD8) y LB; activa las células NK.
Interleucina-4 (IL-4) (Factor estimulante de células B)	LT, células cebadas	Coestimuladora de LB; induce a las células plasmáticas a secretar anticuerpos IgE; promueve el crecimiento de LT.
Interleucina-5 (IL-5)	LT, células cebadas	Coestimuladora de LB; induce a las células plasmáticas a secretar anticuerpos IgA.
Interleucina-6 (IL-6)	LT, macrófagos, células endoteliales	Estimula la proliferación de LB, la diferenciación de LB en plasmocitos y la secreción de anticuerpos por las células plasmáticas.
Interleucina-9 (IL-9)	LT	Aumenta la actividad de células cebadas, estimula Th2.
Interleucina-10 (IL-10)	Monocitos, LT	Inhibe la expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios, así como la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos; estimula LB e induce la producción de IgG.
Interleucina-12 (IL-12)	Macrófagos, células dendríticas	Activa células NK, induce diferenciación de LT CD4 hacia células parecidas a Th1.
Interleucina-13 (IL-13)	LT	Inhibe la expresión de citocinas. Estimula el crecimiento y diferenciación de LB y promueve la producción de IgE.
Interleucina-16 (IL-16)	LT, células cebadas, eosinófilos	Quimiotáctico de LT, monocitos y eosinófilos.
Interleucina-17 (IL-17)	Linfocitos TH17, T CD8, células NK, neutrófilos	Induce producción de citocina por epitelios, endotelios y fibroblastos, proinflamatoria.
Factor de Necrosis Tumoral (TNF)	Macrófagos, células NK, LT	Estimula la acumulación de neutrófilos y macrófagos en el sitio inflamado e induce la destrucción de los microorganismos.
Interferones (IFN) IFN-α	Leucocitos, células dendríticas	Antivirica, aumenta la expresión del MHC clase I.
IF-β	Fibroblastos	Antivirica, aumenta la expresión del MHC clase I.
IFN-γ	LT, células NK	Activa macrófagos, incrementa la expresión de moléculas del MHC y componentes del procesamiento del antígeno, cambio de clase de Ig, suprime Th2.
Factor inhibidor de la migración de los macrófagos.	LTc	Secretado por LTc: evita que los macrófagos abandonen el sitio de infección.

6.4. Inmunidad celular

La inmunidad celular comienza con la activación de los LT, por acción de un antígeno específico; una vez activo, este experimenta selección clonal.

Como ya se había mencionado anteriormente, los TCR de los LT, reconocen y se unen a los complejos Ag-MHC, pero solo unos pocos LT expresan los TCR capaces de reconocer y unirse al Ag. Cabe mencionar que el reconocimiento antigénico también involucra otras proteínas presentes en la superficie de los LT, como CD3 y CD45, además de las proteínas específicas CD4 o CD8, las cuales interactúan con los Ag del MHC, y permiten mantener el acoplamiento entre TCR y MHC, por lo que se denominan correceptores.

Los LT se activan solo si se unen con un Ag extraño, y a la par reciben una coestimulación. Existen más de 20 coestimuladores, algunos de los cuales son citocinas, como la IL-2, que a su vez es sintetizada tras la activación del LT, que expresa de manera transitoria el receptor $IL2R\alpha$ o CD25. CD25 se une a las otras cadenas, β o CD122, y la γ o CD132, lo que permite que aumente la afinidad de la IL-2 de 10 a 100 veces (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

6.4.1. Activación y selección clonal de los linfocitos T helper

La mayoría de los LT $CD4^+$ son LTh, las cuales reconocen y se unen a Ag exógenos asociados a MHC-II, presentes en la superficie de una CPA.

Tras ser activados, los LT helper, experimentan selección clonal (Fig. 24), en donde los LTh activados comienzan a secretar diversas citocinas, como la IL-2, que es necesaria para todas las respuestas inmunitarias y es la principal desencadenante de la proliferación de los LT. Así pues, dependiendo del estímulo de activación recibido, éstos linfocitos, van a subdividirse en LTh1, Th2, Th9, Treg, Th17, Th22 y LT_{FH} ; los cuales va a producir diferentes citocinas con acciones distintas.

En cuanto a los LTh de memoria, estos no son células activas, pero si en el futuro el mismo antígeno vuelve a ingresar al cuerpo, éstas pueden proliferar y diferenciarse

con mayor rapidez y en mayor número de células (Honigmann, 2018; Salinas, 2017; Tortora y Derrickson, 2018).

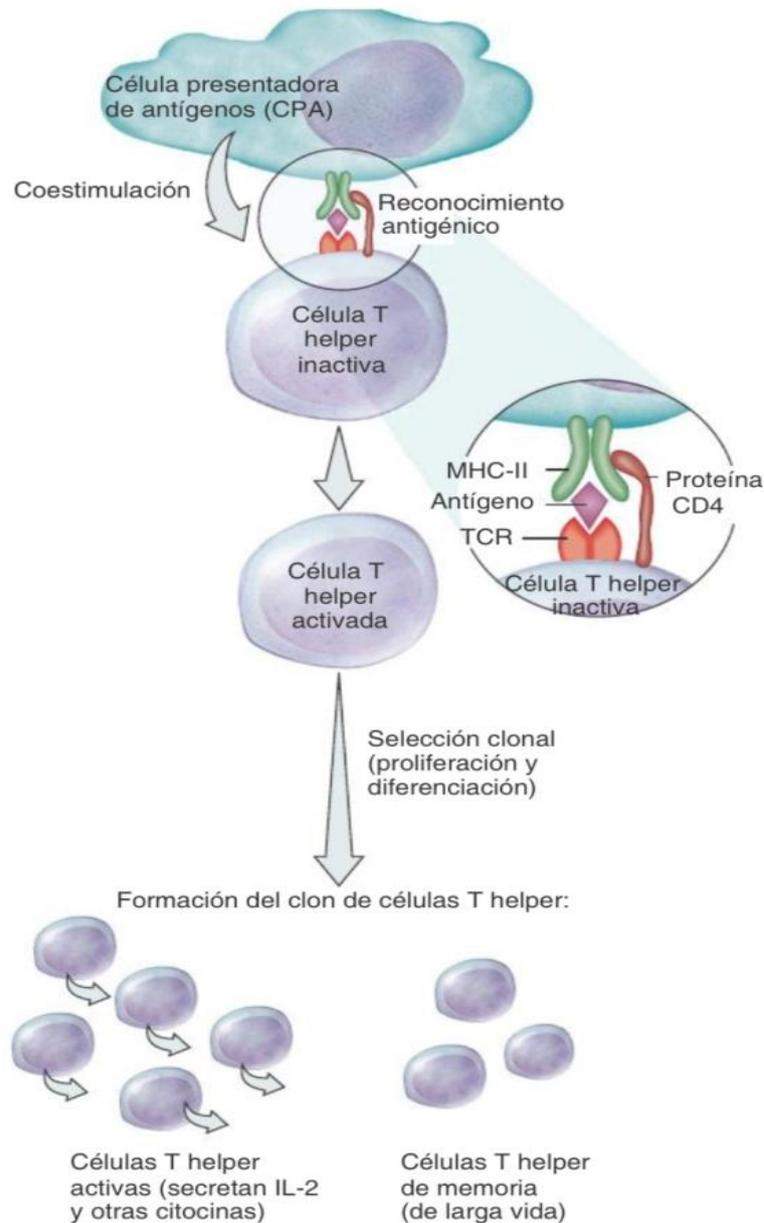


Figura 24. Activación y selección clonal de los linfocitos T helper (CD4⁺). Se muestra de forma general el proceso de activación, selección clonal y posterior función de los linfocitos T CD4 (Tortora y Derrickson, 2018).

6.4.2. Activación y selección clonal de los linfocitos T citotóxicos

Los LTc son LT CD8⁺ que reconocen y se unen a Ag presentados por MHC-I, estos para activarse deben recibir una coestimulación por IL-2 u otras citocinas producidas por los LTh activos, que ya se habían unido a copias del mismo Ag.

Al ser activados, los LTc experimentan selección clonal (Fig. 25). Los LTc activados mandan a apoptosis a las células infectadas por el Ag mediante granzimas, perforinas, granulinas, linfoquinas o por medio de la expresión de ligandos para receptores de muerte como el FasL (CD95L) (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

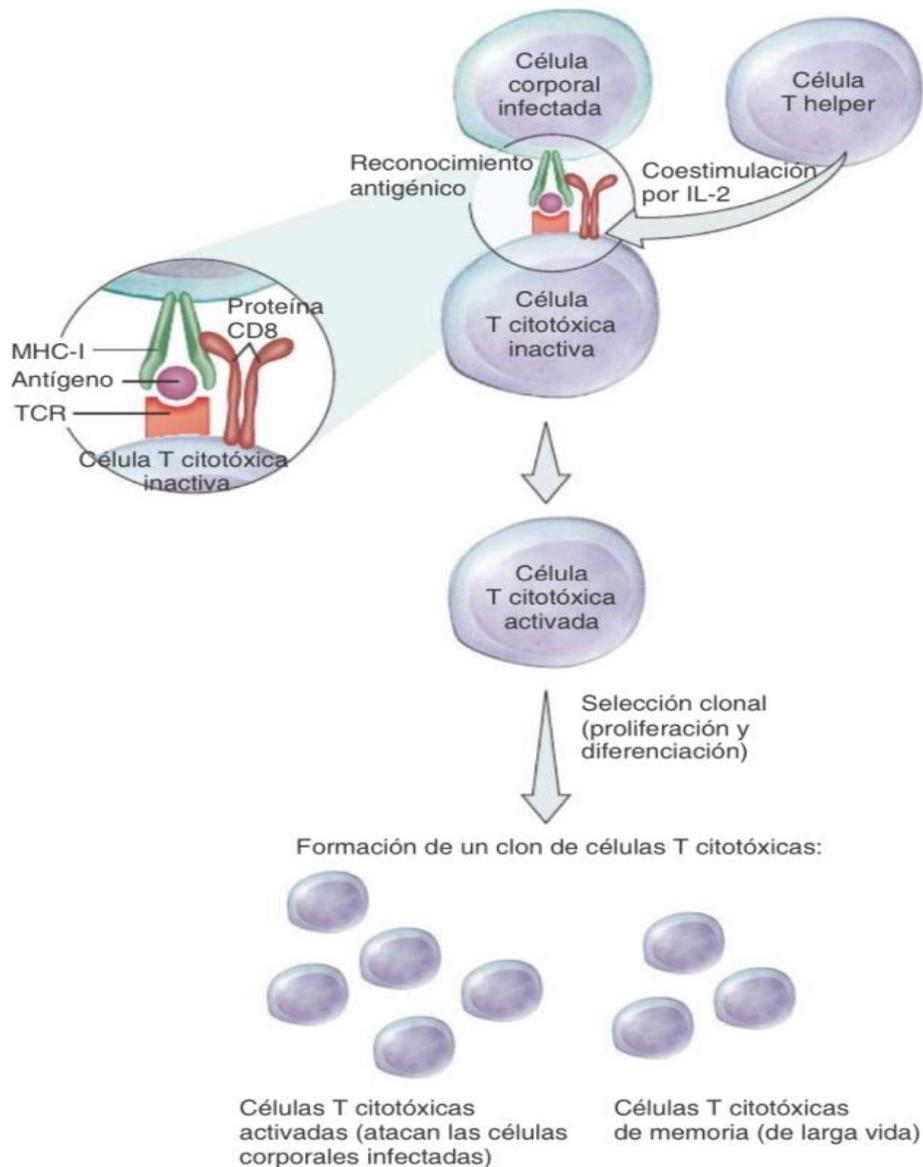


Figura 25. Activación y selección clonal de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺). Se representa el proceso de activación, selección clonal y posterior función de los linfocitos T CD8 (Tortora y Derrickson, 2018).

Una vez que el SI ya ha actuado, los linfocitos son desactivados por la producción de IL-10 y la generación de LTreg, que inhiben a los Th1 y Th2. Así mismo, existe otro mecanismo de desactivación, que está controlado por CTLA-4 (CD152), que

induce un estado de inactividad conocido como anergia en los LT, lo que disminuye la producción de varias citocinas principalmente la IL-2 (Honigmann, 2018).

6.5. Inmunidad humoral

La inmunidad humoral se encuentra mediada por los LB, los cuales se activan ante la presencia de un Ag, experimentando selección clonal, generando células plasmáticas (que secretan Ab específicos que llegan al sitio de invasión) y células de memoria.

6.5.1. Activación y selección clonal de los linfocitos B

La activación de los LB ocurre tras la unión de un Ag con el receptor de los LB (BCR). El BCR consta de dos partes, de una molécula de IgM (inmunoglobulina M) asociada a dos moléculas accesorias, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. Estas últimas van a transmitir la señal al interior del LB, propiciando que este prolifere y se transforme en célula plasmática productora de anticuerpos.

Estos linfocitos pueden reaccionar contra un Ag no procesado, pero su respuesta es más intensa cuando si lo procesan; dicho procesamiento ocurre de la siguiente forma: el Ag es reconocido por el LB a través de inmunoglobulinas de membrana; este se internaliza y se procesa en péptidos (MHC-II), los cuales se movilizan a la membrana plasmática del linfocito B, para ser presentados a los LTh.

Los LTh reconocen el complejo Ag-MHC-II y promueven la proliferación y diferenciación de los LB mediante la coestimulación (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y otras citocinas). Así pues, tras su activación, los LB, experimentan selección clonal (Fig. 26), transformándose en células plasmáticas productoras de Ab (plasmocitos que viajan a través de la linfa y la sangre hacia el sitio de invasión) y en LB de memoria. Estos últimos no secretan Ab, pero permanecen alertas, por si vuelve a entrar el antígeno, para iniciar activamente la producción de anticuerpos específicos.

Es importante mencionar que se puede tener dos tipos de respuestas, la primaria, en la cual, el LB virgen se activa e inicia la producción de anticuerpos naturales de isotipo IgM, que tienen la característica de producirse rápidamente, en horas tras el

encuentro con un agente extraño al cuerpo, estos son producidos por los LB-1 y no son específicos. En el caso contrario, los anticuerpos específicos producidos por los LB-2, tardan de 8 a 10 días después del primer contacto para formarse, lo que se conoce como una respuesta secundaria, en donde se produce principalmente anticuerpos de isotipo IgG (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

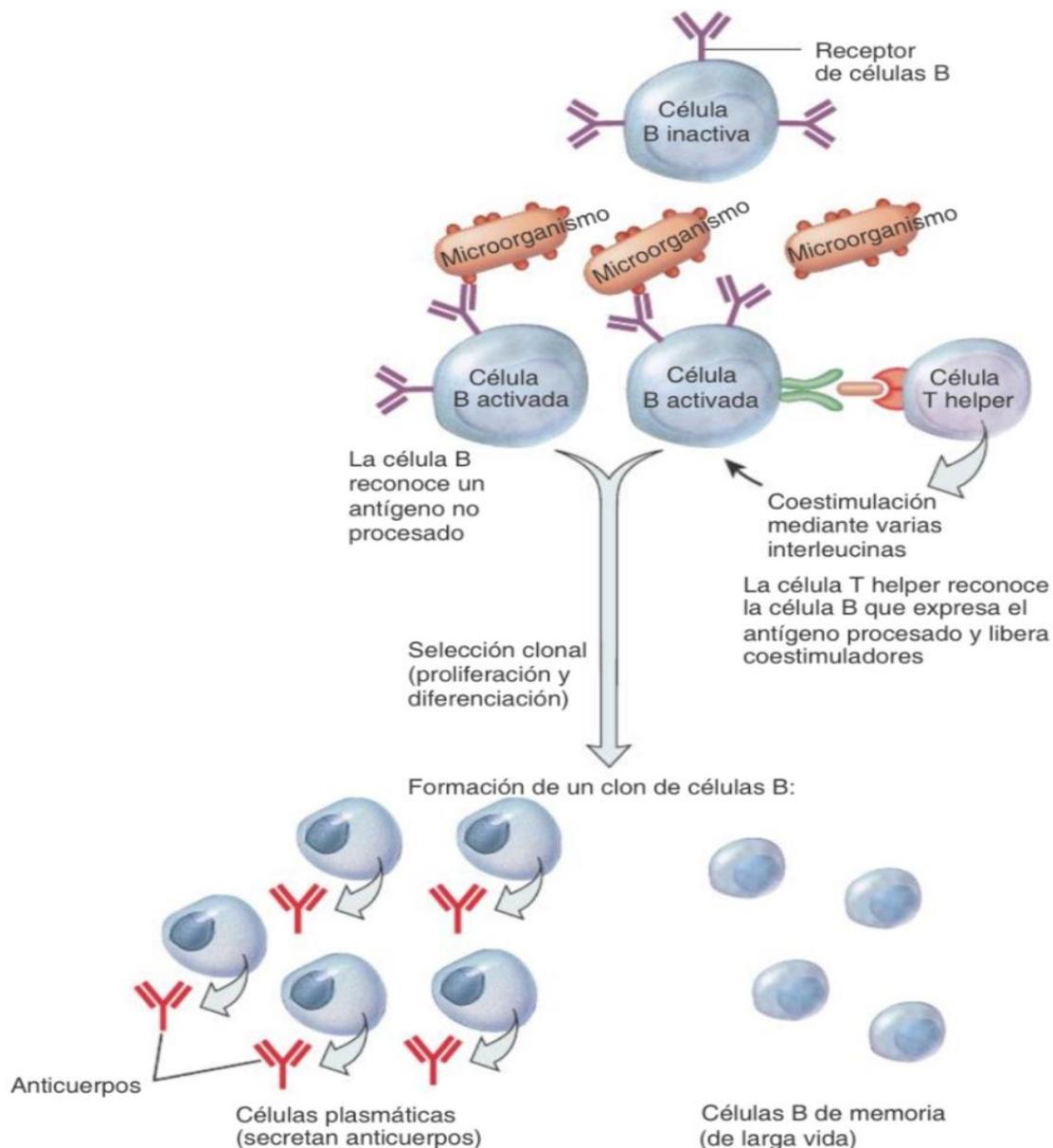


Figura 26. Activación y selección clonal de linfocitos B. Se muestra el proceso de activación, selección clonal y posteriores funciones de los linfocitos B de memoria y células plasmáticas (Tortora y Derrickson, 2018).

Cabe destacar que diferentes Ag estimulan distintos LB, por lo que las células de un mismo clon secretan un solo tipo de Ab, el cual es idéntico al receptor antigénico expresado por el LB, que respondió al Ag en forma inicial. Los Abs ingresan a la

circulación, dónde forman complejos Ag Ab con el Ag que inició la producción (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

6.5.2. Anticuerpos

Los Ags son un grupo de glucoproteínas (globulina), por lo que son también conocidos como inmunoglobulinas (Ig). La mayoría de estos contienen cuatro cadenas polipeptídicas, dos de éstas son idénticas entre sí y se denominan cadenas pesadas (H), las cuales se encuentran formadas por aproximadamente 450 aminoácidos, además presentan ramificaciones constituidas por pequeñas cadenas de carbohidratos. Las otras dos cadenas polipeptídicas, también son idénticas entre sí y se conocen como cadenas ligeras (L), están formadas por 220 aminoácidos cada una y un enlace disulfuro (S-S) las une con una cadena pesada, y a su vez, dos enlaces disulfuro conectan la porción central de ambas cadenas pesadas (región bisagra) (Fig. 27).

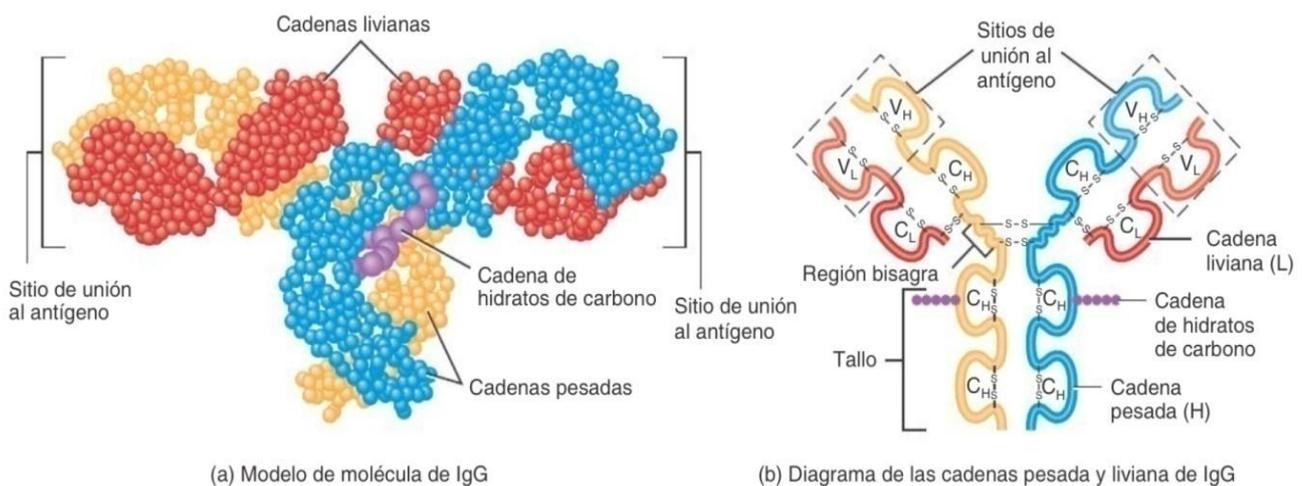


Figura 27. Estructura de la inmunoglobulina G. Se esquematizan el modelo molecular de la IgG (a) y el diagrama de las cadenas pesada y liviana de ésta (b), señalando en cada una de ellas las estructuras que las componen (Tortora y Derrickson, 2018).

En las cadenas H y L, se diferencian dos regiones (Fig. 27), los extremos de ambas cadenas se denominan regiones o dominios variables (V), y constituyen los sitios de reconocimiento y unión a los antígenos; mientras que el resto de las cadenas, constituyen la región o dominio constante (C), que es casi idéntica en todos los anticuerpos de la misma clase, y es responsable del tipo de reacción Ag-Ab que se lleva a cabo. Cabe señalar, que la región constante de la cadena H es diferente

entre los tipos de Abs, siendo su estructura la que permite diferenciar cinco clases diferentes, denominados IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (Delves, et al., 2015; Tortora y Derrickson, 2018).

Cada tipo de Ab presenta una estructura química distintiva, y una función biológica específica, esto se describe en la Tabla 12.

6.5.2.1. Acciones de los anticuerpos

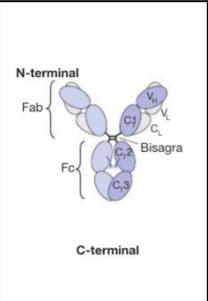
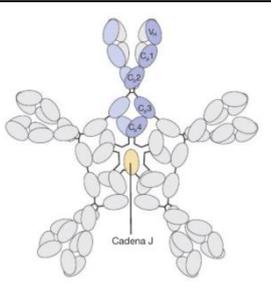
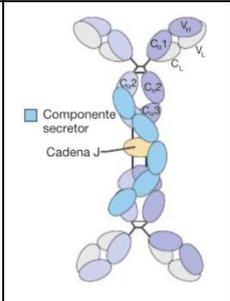
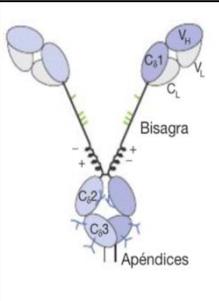
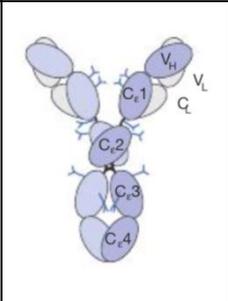
Algunas de las acciones que los Ab realizan son las siguientes:

- Neutralización del Ag. Se neutralizan o bloquean algunas toxinas bacterianas y se evita la adhesión de algunos virus a las células.
- Aglutinación bacteriana. La reacción Ag-Ab puede inhibir la motilidad de la bacteria, limitando su diseminación, esta reacción puede producirse con varios microorganismos en forma cruzada y producir la aglutinación (agrupamiento) de ellos, esto permite a los fagocitos ingerirlos con mayor facilidad.
- Activación del complemento. El complejo Ag-Ab activan la vía clásica del sistema del complemento.
- Facilitación de la fagocitosis. La región axial del Ab atrae a los fagocitos, una vez que se da la unión de los Ags con la región variable del anticuerpo; de esta manera se induce la aglutinación y la precipitación de los Ac; además de la activación del sistema del complemento (Tortora y Derrickson, 2018).

6.5.2.2. Función del sistema del complemento en la inmunidad

El sistema de defensa del complemento se encuentra constituido por más de 30 proteínas que se sintetizan en el hígado, circulan por el plasma, y se alojan dentro de todos los tejidos del cuerpo. Estas al ser activadas, inducen la lisis de microorganismo, promueve la opsonización, la fagocitosis, y contribuye en los procesos inflamatorios.

Tabla 12. Resumen de los cinco tipos de anticuerpos (Delves, et al., 2015; Fiorentino, 1994; Pérez y Gómez, 2012; Tortora y Derrickson, 2018).

Clase o tipo de inmunoglobulina	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Esquema (Imagen)					
Función	Proporciona resistencia a largo plazo. Facilita la fagocitosis. Atravesan la placenta (Primeras defensas del embrión).	Actúa en los primeros estados de la respuesta específica, por lo que indica una infección reciente. Aglutinación y lisis de microbios.	Inhibe la adhesión de parásitos y microorganismos a los tejidos.	Poco conocida. Implicada en la activación de células B.	Causante de fenómenos alérgicos.
Localización	Sangre y leche materna.	Plasma y membrana de linfocito B.	Secreciones vaginales, saliva, lágrimas, mucus, leche.	Membrana de linfocitos B.	En tejidos (en suero poco)-leche.
Cadena pesada (H)	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	μ	$\alpha 1, \alpha 2$	δ	ϵ
Cadena ligera (L)	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Principales Forma Moleculares	Monómero	Pentámero	Monómero Dímero Secretora	Monómero	Monómero
% del total de Ac presentes en sangre	80 %	5-10 %	10-15 %	0.2 %	0.1 %
Principal lugar de síntesis	Bazo, ganglios linfáticos, méd. ósea.	Bazo, ganglios linfáticos, méd. ósea.	Vías digestivas y respiratorias	Bazo, ganglios linfáticos	Vías digestivas y respiratorias

Casi todas las proteínas del complemento se designan con una letra mayúscula C, y se numeran desde C1 hasta C9, de acuerdo al orden de su descubrimiento. Dichas proteínas se encuentran inactivas, y solo se activan cuando ciertas enzimas las dividen en fragmentos activos (a y b), este proceso se da en forma de cascada, y puede producirse a través de tres vías diferentes, responsables de la activación del

componente C3, que tras ser activado, desencadena una cascada de reacciones que inducen fagocitosis, citolisis e inflamación, como se muestra a continuación (Fig. 28):

1. C3 inactivo se divide y forma los fragmentos C3a y C3b activos.
2. El fragmento C3b se adhiere a la superficie de un microorganismo y los receptores de los fagocitos se unen a C3b, de tal forma que promueve la fagocitosis por opsonización.
3. El fragmento C3b también promueve la citolisis. Primero el C3b divide a C5, el cual se une a C6 y C7, que se adhieren a la membrana plasmática del microorganismo invasor. A continuación, C8 y varias moléculas de C9 se unen a las demás proteínas del complemento y juntas forman un complejo de ataque de membrana (MAC), con forma de cilindro, que se inserta en la membrana.
4. El MAC perfora la membrana plasmática induciendo lisis celular, por el ingreso de grandes cantidades de líquido extracelular.
5. C3a y C5a se unen a los mastocitos y los estimulan para liberar histamina, que aumenta la permeabilidad vascular durante la inflamación. La C5a también atrae al sitio de inflamación a los fagocitos por medio de quimiotaxis.

El C3 puede activarse por tres vías distintas:

- **Vía clásica.** Se inicia tras la formación del complejo Ag-Ab. Este complejo se une a C1 y lo activa. Por último, se activa C3 y el fragmento C3b induce los procesos ya antes mencionados.
- **2) Vía alterna.** No requiere la presencia de Ab, se inicia tras la interacción entre complejos lípidos-hidratos de carbono sobre la superficie de los microorganismos y los factores del complemento B, D y P.
- **Vía de la lectina.** Esta comienza al unirse la MBL (lectina de unión a manosa) con patrones moleculares (carbohidratos) asociados a la superficie microbiana, promoviendo así la activación de C3.

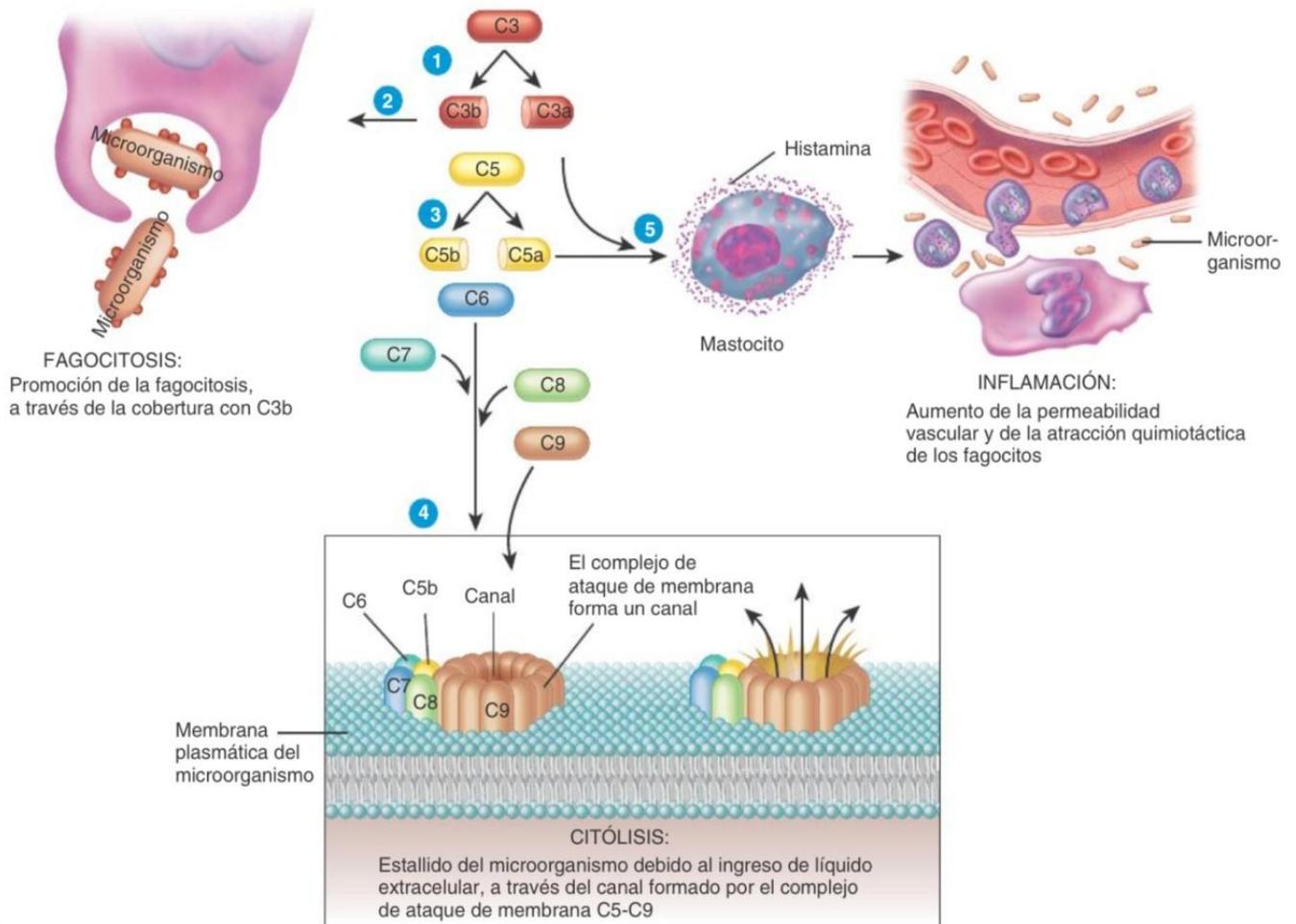


Figura 28. Funciones del sistema del complemento. Se presenta la cascada de activación del sistema del complemento, así como los posteriores procesos (fagocitosis, citólisis e inflamación) que desencadena cada uno de los fragmentos activos que se generan (Tortora y Derrickson, 2018).

Tras activarse el complemento, las proteínas plasmáticas y las células del cuerpo, degradan el C3b activado, esto para minimizar o prevenir el daño que puede producir a otras células de los tejidos aledaños mediante inactivadores como C1Inh, que se une e inactiva al complejo C1; además la molécula de superficie CD59 se une al C8, evitando el ensamblaje del poro de poli-C9 y del MAC (Honigmann, 2018; Tortora y Derrickson, 2018).

6.6. Autoinmunidad

Para que los LT funcionen adecuadamente, deben presentar dos características: 1) ser capaces de reconocer las proteínas propias del MHC, lo que se conoce como “**restricción genética**” y 2) cumplir con la **selección** tímica **positiva** y **negativa**. La

pérdida de dichas características conduce al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

La capacidad de auto-reconocimiento de los linfocitos pre-T, la desarrollan por medio del proceso de selección positiva, en el cual, algunos linfocitos pre-T expresan TCRs que interactúan con moléculas propias del MHC, que se encuentran sobre las células epiteliales de la corteza tímica. Debido a dicho proceso, los linfocitos T adquieren la capacidad de reconocer partes de algún complejo Ag-MHC, permitiéndoles sobrevivir; mientras que otros LT que fracasan en la interacción con las células epiteliales del timo y no reconocen moléculas propias del MHC, experimentan apoptosis.

En cuanto al desarrollo de la autotolerancia, esta se lleva a cabo mediante un proceso de eliminación, denominado selección negativa, que consiste en la interacción de los LT con células dendríticas localizadas en la unión entre la corteza y la médula del timo, por medio de este proceso, los LT que reconocen fragmentos peptídicos u otros antígenos propios se eliminan o se inactivan. Esta selección negativa requiere tanto de deleción como de anergia. En la primera, los LT autorreactivos mueren por apoptosis, mientras que, en la segunda, las células permanecen viables, pero no son capaces de responder a la estimulación antigénica. Ambos procesos pueden ocurrir una vez que los LT abandonan el timo.

Los LB también generan tolerancia mediante deleción y anergia. A medida que dichos linfocitos se desarrollan en la médula ósea roja, todos aquellos que presentan receptores antigénicos capaces de reconocer Ags propios comunes (moléculas del MHC o Ags de grupos sanguíneos) se eliminan (Tortora y Derrickson, 2018).

6.7. Respuesta inmune del Sistema Nervioso Central

Las células del sistema inmunitario (SI) y las células del sistema nervioso (SN) comparten una variedad de propiedades: a) pueden funcionar como células presentadoras de antígenos (CPA), las cuales activan a los LT en los ganglios locales de drenaje, propiciando su proliferación, diferenciación y aumentando su sensibilidad a los antígenos para reestimularse en los respectivos tejidos; b) son

capaces de producir citocinas inmunorreguladoras; y c) expresan receptores para diversas moléculas (quimiocinas, citocinas, neurotransmisores), lo que les permite tener una interacción directa y una mutua regulación.

Cabe señalar que la activación del SI dentro del SN puede ser perjudicial, posiblemente cuando los mecanismos reguladores se pierden o son ineficaces (Correale, Villa y Garcea, 2011).

6.7.1. Propiedades inmunológicas de las células de la microglía

Cuando hay ausencia de patología, la microglía en el SNC se encuentra en un estado quiescente, en situaciones de activación (microorganismos o lesión), modifica su estructura y cobra un estado denominado “ameboide”, en el cual produce citocinas, quimiocinas y radicales libres, además de adquirir actividad fagocítica.

En respuesta a los estímulos infecciosos o inflamatorios, la microglía incrementa la expresión de receptores constitutivos o inducibles, que amplifican tanto la respuesta inmunitaria innata como la adquirida, propiciando la producción de citocinas proinflamatorias como: IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 y TNF- α (Correale, Villa y Garcea, 2011).

6.7.2. Propiedades inmunológicas de los astrocitos

El papel de los astrocitos en la activación de los LT dentro del parénquima encefálico, es controversial. Existe evidencia de que estas células pueden expresar altos niveles de moléculas del MHC-II, moléculas coestimuladoras (CD80/86, CD40) y moléculas de adhesión (ICAM-1, VICAM-1), luego de la exposición al IFN- γ . También pueden liberar óxido nítrico, propiciar la inflamación, y la inhibición de la regeneración axonal, además de producir importantes cantidades de IL-1, IL-6 y TGF- β (Correale, Villa y Garcea, 2011).

6.7.3. Actividad de las células B en el SNC

En condiciones normales, los LB pueden migrar desde la circulación periférica al LCR, ventrículos y espacio subaracnoideo, pasando a través de la barrera

hematoencefálica; por lo que, ante una patología, se pueden acumular una gran cantidad de linfocitos en las meninges y el LCR.

El flujo de L B en el SNC, se encuentra determinado por tres grupos de moléculas: a) la liberación de metaloproteinasas (degradan la barrera hematoencefálica); b) la expresión de moléculas de adhesión; y c) la liberación de citocinas como la IL-6, la IL-10 y el factor activador de células B (BAFF).

Dichas citocinas tienen además funciones en los procesos de diferenciación, proliferación y supervivencia de los LB, favoreciendo la producción de Ab, la activación del complemento, la presentación antigénica y la producción de citocinas proinflamatorias dentro del SNC, durante el desarrollo de procesos inflamatorios (Correale, Villa y Garcea, 2011).

7. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De acuerdo a la OMS, la Esclerosis Múltiple es considerada una enfermedad neurodegenerativa. Expertos de dicha organización aseguran que, si no se actúa en forma inmediata y a escala global, la carga futura de enfermedades neurológicas, entre las cuales se encuentra la EM, puede llegar a ser un problema incontrolable y pasar a constituir una de las más grandes amenazas para la salud pública mundial (OMS y OPS, 2008).

7.1. Definición

La EM es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a toda la sustancia blanca del SNC, sobre todo al cerebro, tronco del encéfalo y médula espinal (Fig. 29). Se caracteriza por presentar áreas multifocales de desmielinización conocidas como placas o lesiones, pérdida de oligodendritas, formación de procesos cicatriciales astrocíticos y un variable daño axonal (Balicevic y Robles, 2006; Bártulos, et al., 2015; Ebers, 2008; Rodríguez, 2012). Es, con excepción de los traumatismos, la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en los adultos jóvenes y de mediana edad (Balicevic y Robles, 2006).

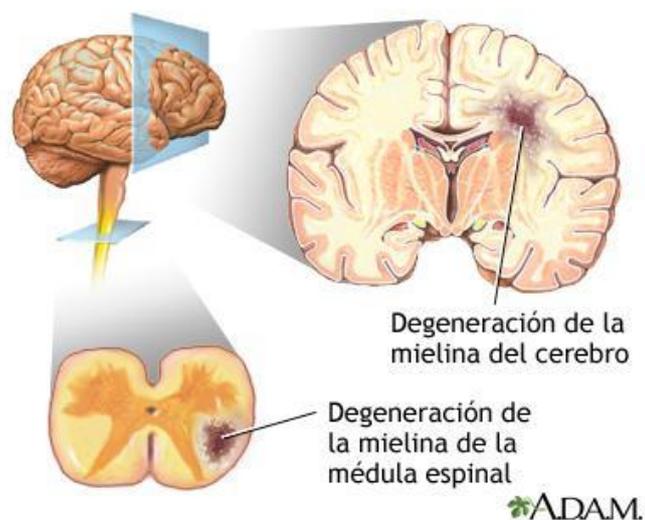


Figura 29. Áreas del sistema nervioso central afectadas por la esclerosis múltiple. Se observan las zonas degeneradas de la sustancia blanca del cerebro y médula espinal, propiciadas por esclerosis múltiple (MedlinePlus, 2017b)

En otras palabras, el término “esclerosis múltiple” significa tanto el número (múltiple) como la condición (esclerosis, que describe el cicatrizado o endurecimiento) de las áreas en las que se ha eliminado la mielina en el SNC (Rowan, 2002); dicha

afección genera una serie de síntomas que aparecen en ataques, a los cuales se les denomina “brotes”, o que progresan lentamente a lo largo del tiempo (Rodríguez, 2012).

7.2. Antecedentes históricos

La Esclerosis Múltiple fue descrita por primera vez en un documento escandinavo del siglo XI y tiempo más tarde en el siglo XIV (1421) Jan Van Bejeren, describió un posible caso de EM, que se presentó en una monja holandesa de nombre Santa Lidwina de Scheidam (1380-1433) (Covo, 2015; Guerrero, 2009; Oheninger, 2004).

No obstante, a principios del siglo XIX el francés Charles Prosper Ollivier d'Angers (1796-1845) escribió en 1824 el primer caso confirmado de EM (Asociación Española de Esclerosis Múltiple [AEDEM], 2017), pero el primero en realizar las descripciones patológicas de esta enfermedad fue el escocés Sir Robert Carswell (1793-1857) en 1838 (Covo, 2015; Oheninger, 2004).

Pero no fue hasta 1868 cuando se realizó la primera descripción clínico–patológica de la EM, esta fue realizada por Jean Martin Charcot, el cual analizó las formas clínicas de la EM, la variación de su presentación o expresión, la remisión espontánea de los brotes, y a su vez, descubrió y detalló los cambios patológicos, introduciendo la tríada sintomática característica de la enfermedad: disartria, temblor y nistagmos (Guerrero, 2009; Oheninger, 2004).

Años más tarde, Pierre Marie (1853-1940) continuó con las investigaciones de Charcot, las cuales permitieron revelar nuevos aspectos de la EM. Siendo pues los descubrimientos de Louis Pasteur (1822-1895) los que le sugirieron a Pierre Marie, en 1884, que la EM podría ser causada por un agente infeccioso (Covo, 2015), esto tras observar que la agudización de la enfermedad se generaba tras enfermedades infecciosas o estados febriles (Guerrero, 2009).

En 1965, George Schumacher y colaboradores, de la Universidad de Vermont, desarrollaron la primera guía de criterios clínicos básicos para el diagnóstico clínico de la EM, estos eran tan acertados que hoy en día para algunos médicos tienen validez (Covo, 2015; Oheninger, 2004).

Fue hasta 1983, cuando Charles Poser y sus colaboradores publicaron los criterios más reconocidos para el diagnóstico de EM, a partir de entonces el 85 % de las investigaciones sobre EM se basaron en dichos criterios.

En el siglo XXI, el profesor Ian MacDonald (1933-2006) junto con un grupo de expertos, promulgaron nuevos criterios que fueron propuestos en Londres en 2001. Para el 2010, Polman, Reingold, Banwell et al., realizaron una revisión exhaustiva de los criterios de McDonald mejorándolos, siendo revaluados en 2017 por el Panel Internacional sobre Diagnóstico de Esclerosis Múltiple, esta revisión pretendió simplificar los componentes de los criterios establecidos en 2010, para facilitar el diagnóstico temprano de la EM (Covo, 2015; Thompson, 2018).

Siendo pues el siglo pasado donde el conocimiento sobre la EM alcanzó su madurez, pero los avances de la ciencia han permitido que, en el siglo XXI, se puedan sugerir nuevos criterios y tecnologías de diagnósticos, así como nuevas propuestas de tratamiento farmacológico y alternativas terapéuticas (Covo, 2015).

7.3. Clasificación clínica

Por la forma de evolución clínica, la EM se clasifica de acuerdo al curso clínico en cuatro subtipos (Fig. 30):

- **Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente o Recidivante Remitente (EMRR):** en este tipo de EM el paciente presenta períodos de recaída (brotes), seguidos de etapas de recuperación o estabilización de tiempo variable (días, meses o años). Las recaídas se caracterizan generalmente por la aparición de síntomas neurológicos agudos, provocados por una nueva lesión en el SNC. Cabe señalar que tras el brote puede seguir una disminución de los síntomas o una recuperación total, esta inactivación de la enfermedad puede prolongarse durante meses o años. Aproximadamente el 85 % de los pacientes inician con la enfermedad de esta forma, siendo por tanto el tipo más frecuente.
- **Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMPS):** esta se presenta por lo general en algunas personas, después de 10-20 años de presentar

inicialmente EMRR, posteriormente los síntomas neurológicos empeoran progresivamente, casi siempre son recaídas continuas sin periodos definidos de recuperación o remisión, que suelen dejar secuelas neurológicas, siendo esto la progresión de lesiones tempranas. Aproximadamente del 30-50 % de los pacientes con EMRR inicial, tienden a desarrollar esta forma.

- **Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP):** en este subtipo de EM se encuentran ausentes brotes con síntomas definidos, es de inicio lento y los síntomas neurológicos empeoran progresiva y gradualmente, sin recuperaciones. Cabe destacar que por lo general los síntomas son de tipo mielopáticos, y que aproximadamente del 10 al 15 % de los pacientes con EM, presentan esta forma progresiva primaria.
- **Esclerosis Múltiple Progresiva Recidivante o Progresiva Recurrente (EMPR):** se presenta en aproximadamente el 5 % de los pacientes con EM, siendo por tanto la forma menos común. Desde el inicio, esta forma es de constante progresión y sin remisiones, de superposición de brotes con o sin recuperación completa. En comparación con la forma remitente-recurrente, está casi no presenta lesiones cerebrales y espinales, esto con respecto a la resonancia magnética, también patológicamente, inmunológicamente y clínicamente, ambas varían mucho. En personas mayores de edad, se presentan en mujeres y hombres en razón 1:1 (AEEM, 2017; Domínguez, et al., 2012; Rodríguez, 2012).

Cabe destacar que en la literatura existe otra forma o tipo de EM, pero su existencia como tal no está cien por ciento confirmada ni estudiada, por lo que causa controversia, esta es la **EM benigna**, la cual se caracteriza por presentar solo una recaída inicial y posiblemente, solo un brote adicional, teniendo una recuperación completa entre ambos episodios. En esta forma, una segunda recaída puede presentarse 20 años después, progresando de forma limitada. Esta solo es indicada en casos que primeramente fueron clasificados como EMRR, cuando la discapacidad en el paciente es mínima, esto después de 10 o 15 años de iniciar con la enfermedad. Su existencia es de gran controversia, debido a que la mayoría de

los pacientes que la presentan acaban progresando, teniendo un deterioro cognitivo; representando un 15 % de los casos diagnosticados de EM (Rodríguez, 2012).

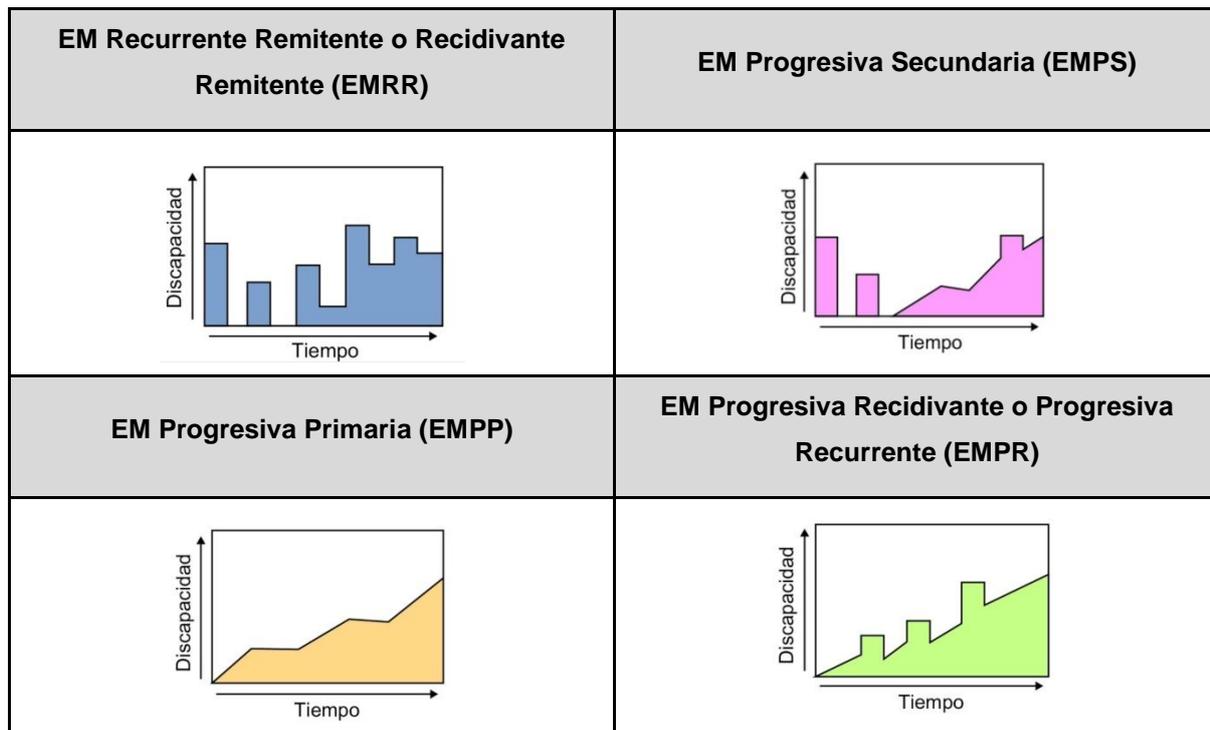


Figura 30. Tipos de EM. Se muestran los cuatro tipos de EM, representadas mediante gráficas que ejemplifican la discapacidad el paciente conforme al tiempo de progresión de la enfermedad (modificado de Martínez, 2015a).

7.4. Epidemiología

Gracias a una variedad de estudios epidemiológicos que se han realizado en torno a la EM, se sabe que afectar principalmente a pacientes que se encuentran entre los 20 y 50 años de edad, generalmente, el inicio de esta enfermedad es muy poco frecuente (3 a 5 %) en personas menores a los 15 años y mayores a los 50 (Bártulos, et al., 2010).

Por lo general las mujeres resultan mayormente afectadas en comparación con los hombres, ya que se presenta en tres mujeres por cada hombre (3:1) (Comunicación Social IMSS, 2017; Lyncet, 2006; DGCS UNAM, 2017), así mismo, se tienen indicios de que las personas de raza blanca la suelen padecer en mayor proporción, y que es muy extraño que se presente en medios rurales, predominando niveles sociales medios y altos (Balicevic y Robles, 2006).

Un dato importante a resaltar, es que la prevalencia de dicha enfermedad varía a lo largo de todo el mundo, y se ve modificada con respecto al paralelo terrestre, aumentando conforme a la latitud (Fig. 31), se tienen datos de que la máxima incidencia se encuentra entre las latitudes 40°-60° del hemisferio Norte (Escandinavia, Gran Bretaña) y la mínima a nivel del Ecuador. Pero la EM sigue una distribución más compleja que la de un simple gradiente norte-sur (Mendibe, 2005), aunque es evidente que el riesgo de padecer EM aumenta conforme se vaya alejando del Ecuador, por lo que los países más alejados de este, tienden a tener mayor número de casos.

Se considera una **zona de alto riesgo** aquellos lugares en los cuales existen tasas superiores a 30 casos por cada 100 000 habitantes (Fig. 31) (González, 2012), entre los cuales encontramos lugares como Islas Orkeney (Escocia), con registro de 250 casos/100 000 habitantes, así como Norteamérica, centro y norte de Europa, y el sur de Australia y de Nueva Zelanda.

Mientras que se determina **zona de riesgo moderado** a lugares con 5 a 29 casos por 100 000 habitantes (Fig. 31), como por ejemplo España, que tiene de 14 a 25 casos/100 000 habitantes, al igual que al resto de la Europa mediterránea, sur de EEUU, y norte de Australia y de Nueva Zelanda, con prevalencias que van de entre 5 a 30 casos.

Siendo por tanto **zonas de bajo riesgo** áreas con menos de 5 casos por cada 100 000 habitantes (Fig. 31), como Asia, India, África y Sudamérica (Balicevic y Robles, 2006; Domínguez, et al., 2012; González, 2012).

En cuanto a la incidencia a nivel mundial, a lo largo de los años ha ido en aumento, se estima que se elevó de 2.1 millones en 2008 a 2.5 millones de casos en 2017, teniendo una prevalencia global que fue de 30 en 2008 a 35 por 100 000 habitantes en 2017 (Bertado, et al., 2016).

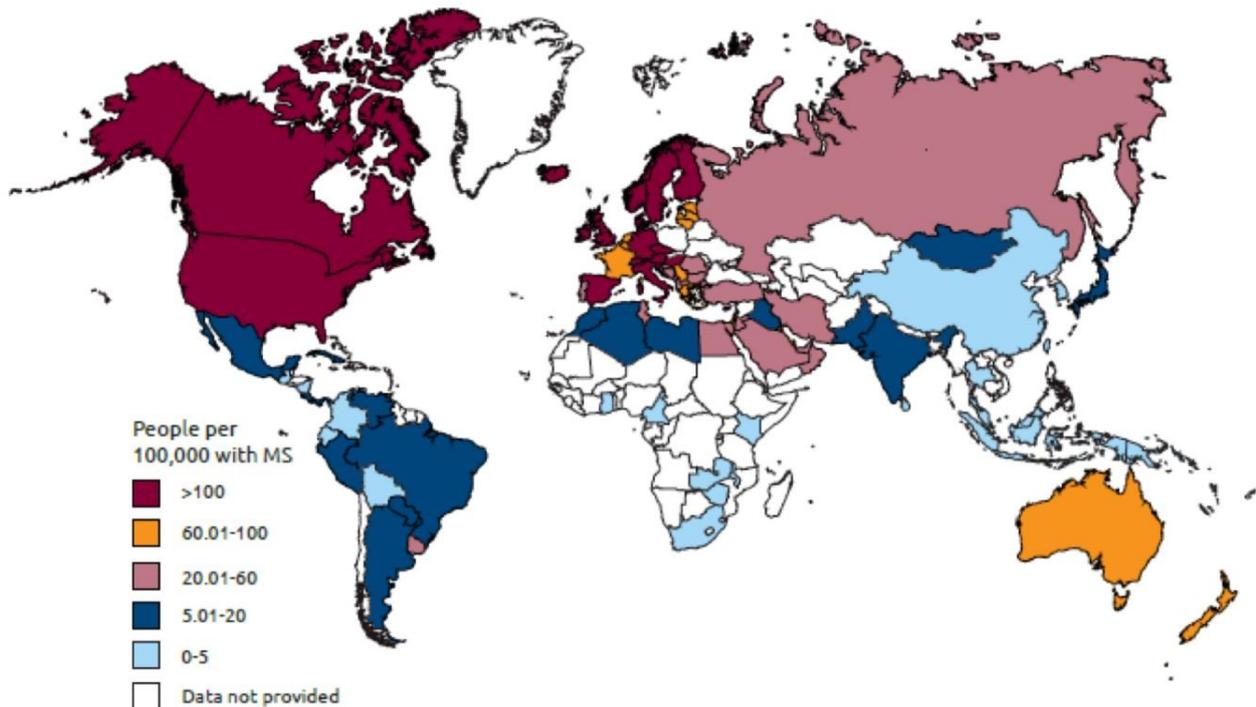


Figura 31. Mapa de distribución geográfica y prevalencia mundial de la EM. Se muestra cómo se distribuye la EM alrededor del mundo, siguiendo un gradiente norte-sur, además de representar mediante una escala de colores la prevalencia de ésta en los países (Fernández, 2018).

En el caso de Latinoamérica dicha prevalencia es de 2 hasta 25 casos por cada 100 000 habitantes (Jarmi, et al., 2015), existiendo algunos reportes que varían en países como Cuba, donde se han reportado un total de hasta 103/100 000 habitantes (Domínguez, et al., 2012). Entre las prevalencias más altas reportadas se encuentran ciudades como: Oliva, Córdoba, Argentina (88/100 000 habitantes); Monterrey, México (30/100 000); Puerto Rico (40/100 000), Montevideo, Uruguay, 21/100 000; Buenos Aires, Argentina, 17.5-19.8/100 000 y Sao Paulo, Brasil, 15 /100 000 (Rivera, 2008).

En cuanto a México, se ha presentado un aumento gradual a partir de la década de los setentas, ya que para estas fechas se tenían apenas registró de 1.6/100 000 hasta la prevalencia actual que es de 15 a 18 casos por cada 100 000 habitantes, por lo que hay más de 20 mil a 25 mil casos en todo el país (Domínguez, et al., 2012; Comunicación Social IMSS, 2017; DGCS UNAM, 2017). Cabe destacar que la prevalencia es mucho mayor en el norte del país, ya que en Chihuahua hay aproximadamente 12 por cada 100 000 habitantes; en el caso de Nuevo León es de

30 por cada 100 000, y en el Distrito Federal, de 10 por cada 100 000 (Rivera, 2008).

Pero sin duda alguna esta cifra puede estar subestimada, debido a la deficiente infraestructura del sistema de salud y a los subdiagnósticos, así como a la poca aplicabilidad de los criterios de McDonald en algunos centros de salud en México (Domínguez, et al., 2012).

En cuanto a la recuperación, se sabe que, si se recibe un tratamiento temprano y de forma adecuada, los pacientes que presentan discapacidad podrán rehabilitarse casi al 100 por ciento después de seis meses (Comunicación Social IMSS, 2017). Estimándose la mortalidad por esta enfermedad en 0.7/100 000 casos, con una reducción de la esperanza de vida de 10 años (Bártulos, et al., 2015)

7.5. Etiología

A pesar de los grandes avances de la ciencia en los últimos años, y a las diferentes investigaciones realizadas en torno a esta enfermedad, sigue siendo de etiología desconocida, cabe señalar pues, que la EM se produce a partir de la destrucción de la mielina provocado por un proceso inflamatorio y autoinmune (Rowan, 2002; Rubio, 2002), el daño generado provoca que la transmisión de las señales sinápticas, entre las neuronas del SNC y las diferentes partes del cuerpo, se vean interrumpidas (Rowan, 2002), propiciando así los diferentes signos y síntomas de dicha enfermedad (Rodríguez, 2012).

De acuerdo con diversas evidencias fisiopatológicas características de la EM, que se abordarán en capítulos posteriores, el daño generado a la mielina puede deberse a una respuesta anormal del SI sugiriendo que la EM es una enfermedad de origen autoinmune, en la cual el sistema inmunológico ataca lo propio, en este caso se ve implicada la mielina. Es importante mencionar que aún no se comprende con claridad cuál es el objetivo exacto de los diversos ataques del sistema inmunológico, ni cuáles son las células encargadas de este ataque, así como el blanco específico de estas en la mielina (Rowan, 2002; Rubio, 2002), pero se tienen diversas hipótesis de lo que podría estar sucediendo con el SI: a) una infección viral persistente; b) un proceso autoinmunitario con pérdida de la tolerancia hacia los Ag de la mielina; c)

un fenómeno de semejanza molecular (mimetismo molecular) entre Ag virales y proteínas de la mielina (Correale, Villa y Garcea, 2011; Rowan, 2002).

Cabe destacar que la mayoría de los científicos coinciden en que no solo está involucrado el SI en dicha patología, sino que son varios los factores que están involucrados, y hacen al paciente más susceptible a la enfermedad, en especial, los factores genéticos (Lyncet, 2006; Rowan, 2002; Rubio, 2002); se ha propuesto recientemente que “la EM se encuentra determinada genéticamente, y se caracterizada por neurodegeneración metabólicamente dependiente” (Lyncet, 2006).

7.6. Factores predisponentes

En la actualidad se han identificado una gran variedad de factores de riesgo que se encuentran implicados en el desarrollo de EM, entre los que se encuentran:

- **Enfermedades o infecciones de origen viral:** diversas investigaciones han encontrado un gran número de virus en personas que presentan EM, entre ellos se encuentran el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL-1 LM-7, virus del herpes, pero especialmente el virus de Epstein-Barr (VEB), este último es el más asociado a la EM, ya que aproximadamente el 100 % de los pacientes con dicha enfermedad son seropositivos para este virus, esto comparado con el 90 % de los controles (Domínguez, et al., 2012). En 2010, el estudio realizado por I. Levin Lynn y colaboradores, indicó claramente que “el riesgo de EM es extremadamente bajo entre las personas que no están infectadas con VEB, pero aumenta marcadamente en las mismas personas después de la infección por VEB” (Levin, et al., 2010).
- **Ser de sexo femenino:** debido a que la EM se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, pero estos últimos con formas progresivas y de peor pronóstico, tal como ocurre en casi todas las enfermedades autoinmunes (Domínguez, et al., 2012). Las mujeres son más afectadas ya que tienen mayor susceptibilidad a desarrollar procesos autoinmunes, puesto que presentan una mayor respuesta inmunológica ante varios estímulos o antígenos propios (Harbo, Oro y Tintoré, 2013), siendo

propiciada por la influencia de las hormonas sexuales (estrógenos, progestágenos y testosterona) (Airas, 2015). También se piensa que la diferencia reside en la manera en la cual diferentes genes involucrados en la enfermedad se expresan de acuerdo al sexo (Antolín, 2015). Cabe mencionar que el investigador Goodin D. en el 2012, indicó que las mujeres son mayormente afectadas, pues son más sensibles a los factores ambientales implicados en la patogénesis de la enfermedad (Goodin, 2012).

- **La latitud y vitamina D:** como ya se menciona anteriormente, cuanto más alejada viva una persona del ecuador, tanto al norte como al sur de este, es más propensa a padecer la enfermedad; así mismo, este hecho se relaciona también con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología), ya que durante el invierno no es suficiente para que el cuerpo humano produzca una cantidad adecuada de vitamina D, teniendo por tanto bajas concentraciones de esta, y al ser un potente inmunomodulador y protector contra el daño neuronal, origina un mayor riesgo de padecer EM, en personas susceptibles (Domínguez, et al., 2012; Munger, 2006; Talavera, et al., 2013). En el año 2009, unos investigadores de Oxford identificaron una conexión entre la vitamina D y un gen asociado con la EM; encontraron que cuando la vitamina D estaba presente la expresión del gen era más fuerte, y más débil cuando la vitamina estaba ausente, por lo que a menor expresión del gen mayor probabilidad de desarrollar EM (Multiple Sclerosis Society, 2017). También se han reportado diferentes anomalías en el metabolismo de la vitamina en pacientes con EM de diferente sexo, ya que al ser afectado el metabolismo de dicha vitamina por los estrógenos puede explicar la mayor frecuencia de EM observada en el sexo femenino (Talavera, et al., 2013).
- **Consumo de cigarro:** este factor de riesgo es uno de los más importantes tanto en el desarrollo como en el empeoramiento de la EM, se conoce que aquellas personas que tienden a fumar entre 20 a 40 cigarrillos durante el día, van a ser 2 veces más propensas a padecer EM, esto comparado con las personas no fumadoras, a su vez, este hábito empeora la progresión de la enfermedad (Domínguez, et al., 2012). Por ello se han propuesto diversos mecanismos para explicar tal asociación. Como se sabe el humo del tabaco

contienen cientos de componentes potencialmente tóxicos (nicotina, monóxido de carbono, óxido nítrico, cianidas e hidrocarburos aromáticos policíclicos). Todas estas toxinas y radicales libres pueden interactuar con el DNA, lo cual puede provocar mutaciones genéticas y la activación génica responsable del desarrollo de la patología autoinmune (Rodríguez, 2009). El humo del tabaco puede también activar ciertos componentes inmunológicos, que pueden estar relacionados directamente con la fisiopatología de la enfermedad. Del mismo modo se ve afectado el influjo y la activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos (Domínguez, et al., 2012). Asimismo, se ha demostrado que la exposición al óxido nítrico causa degeneración axonal, y bloqueos de la conducción, especialmente en axones previamente desmielinizados. Además, las cianidas y su metabolito, el tiocianato, provocan desmielinización en el sistema nervioso central. En el caso de la nicotina, esta aumenta el flujo sanguíneo microvascular en el cerebro, y la permeabilidad de la BHE (Rodríguez, 2009). Son muchos pues los estudios realizados que han encontrado una asociación entre el tabaco y la EM, así como una asociación con la producción de brotes y un mayor deterioro cognitivo (Bertado, et al., 2016; Özcam, et al., 2014). También se ha encontrado que si se deja de fumar el riesgo comienza a disminuir progresivamente (Hedström, et al., 2013).

- **Factores genéticos:** la EM no es una enfermedad de herencia monogénica, es decir, no se puede transmitir de padres a hijos mediante un gen conocido. Sin embargo, en la actualidad, con base a los múltiples estudios del genoma humano realizados, se ha podido encontrar una cierta predisposición familiar, llegando a la conclusión de que la susceptibilidad de padecer esta enfermedad está determinada por la asociación de genes múltiples, y no por un gen único (Antolín, 2015). Hasta ahora se ha determinado que los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen de 15 a 25 veces más riesgo de desarrollarla. Mientras que el riesgo aumenta a un 20 % cuando los 2 padres padecen EM. Se sabe también que aproximadamente el 15 % de los pacientes que tienen EM cuentan con al menos un familiar afectado por esta enfermedad (Domínguez, et al., 2012). Cabe señalar que la mayoría de los genes que se han identificado se encuentran relacionados con

funciones del SI, y por tanto están asociados a otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide o el lupus (Rowan, 2002). La asociación genética de EM con los genes del MHC, específicamente los haplotipos HLA-DR2 (alelos DRB1*1501, DRB5*0101) y HLA-DQ (alelos DQA1*0102, DQB1*0602) ha sido bien conocido por más de 30 años; en México, Flores Alvarado y cols. describieron que el 88 % de los pacientes con EM mostraron alteraciones genéticas en HLA-DR2 y DR3 al igual que los casos en pacientes blancos. Sin embargo, el rol que esta desempeña, no es tan relevante como en otras enfermedades como diabetes o hipertensión; se postula que el riesgo genético con el que contribuyen estos haplotipos es del 10-60 % (Antolín, 2015; Domínguez, et al., 2012, Flores, et al, 2015).

- **Mes de nacimiento:** se piensa que el mes de nacimiento es un factor de riesgo posible para desarrollar EM, la mayoría de las publicaciones señalan que los nacidos en primavera, entre los meses de abril y mayo, poseen mayor riesgo de padecer la enfermedad (Antolín, 2015). Dicha prevalencia puede ser el reflejo de un déficit materno de vitamina D, ya que, si el niño nace en primavera, esta ha tenido menos exposición al sol durante su periodo gestacional (Antolín, 2015; Domínguez, et al., 2012).
- **El origen étnico:** se tiene indicios de que este tiene un rol importante en el desarrollo de EM, por lo que algunos grupos étnicos tienen mayor riesgo que otros. Por ejemplo, los afroamericanos tienen 40 % menos riesgo que los blancos, otros grupos de bajo riesgo son los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses; cabe destacar que existe una virtual ausencia de la enfermedad en chinos y filipinos; por lo que se cree que este efecto seguramente esta determinado genéticamente (Domínguez, et al., 2012). Aunque como ya se explicó con anterioridad, también se puede deber a la latitud en la cual cada grupo poblacional vive o a la herencia genética de estos.
- **El embarazo:** una mujer embarazada con EM es menos propensa a sufrir recaídas, y son menos graves especialmente durante el tercer trimestre de

embarazo, ya que este podría fungir como un factor protector, esto puede deberse al aumento de hasta 20 veces los niveles de progestágenos y estrógenos; sin embargo, aunque durante el embarazo no aumenta la discapacidad ni las lesiones en la sustancia blanca, no siempre es así, ya que suele haber recaídas después del parto, esto se relaciona con la normalización de los valores hormonales y de la respuesta inmune (Domínguez, et al., 2012).

- **Estrés crónico:** el estrés es definido como una respuesta psicofisiológica en la que se altera el estado de equilibrio. Se ha postulado que el estrés juega un papel importante en el inicio de las enfermedades autoinmunes, en pacientes genéticamente susceptibles. Durante la respuesta al estrés, se liberan catecolaminas y glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina; biomoléculas que ejercen influencia directa sobre el funcionamiento de las células inmunes al acoplarse a sus receptores específicos, ejerciendo a su vez, efectos indirectos al alterar la producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón γ , interleucinas 1, 2 y 6, todas necesarias para la maduración y movilización de linfocitos y otras células inmunitarias. Las investigaciones han demostrado que el estrés puede estar asociado con el inicio, y con las exacerbaciones de enfermedades como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, así como otras condiciones autoinmunes (Gómez y Escobar, 2006; Sharif, et al. 2018).

7.7. Signos y síntomas

No siempre las lesiones que provoca la EM en el SNC se manifiestan directamente como síntomas clínicos detectables o claramente atribuibles a la enfermedad. Siendo esta una enfermedad, cuyas manifestaciones sintomatológicas son variables e impredecibles, existen algunos síntomas que se observan con una frecuencia mayor, demostrando la localización preferente de las lesiones en la sustancia blanca del SNC. Pero también hay otra serie de manifestaciones que son poco comunes, y concuerdan con otras enfermedades y afecciones neurológicas, por lo que se deben considerar diagnósticos diferenciales (Rodríguez, 2012; Rowan, 2002).

Generalmente los síntomas de la EM comienzan a lo largo de varios días, volviéndose máximos después de 1-2 semanas, para finalmente ir disminuyendo y resolverse a lo largo de semanas o meses; en algunas formas, pueden manifestarse más lentamente; pueden ser desde leves hasta severos; pueden desaparecer rápidamente o durar meses, es decir, de larga o corta duración; y pueden presentarse en distintas combinaciones, según el área del SNC afectada y a la magnitud de cada ataque. Muchas veces los síntomas iniciales de la EM no son percibidos con claridad, debido a que desaparecen en un día, recuperando inmediatamente el funcionamiento normal (Domínguez, et al., 2012; MedlinePlus, 2015; Rowan, 2002).

De manera general, en la EM se consideran los síntomas que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Signos y síntomas presentes en la EM (Bermejo, Oreja y Diez, 2010; Clínica Universidad de Navarra, 2015; Domínguez, et al., 2012; MedlinePlus, 2015; Real Academia Española, 2014).

Tipos de trastornos o problemas	Signo o síntoma
<p>Visuales (Primeras manifestaciones, presentes en el 25% de los casos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Visión borrosa - Diplopía (visión doble) - Neuritis óptica (inflamación aguda del nervio óptico; caracterizada por una pérdida de visión en un ojo de forma repentina, dolor al mover el ojo, pérdida de la visión cromática) - Nistagmo (movimientos oculares rápidos o involuntarios incontrolables) - Pérdida total de visión (poco frecuente y usualmente afecta un ojo a la vez) - Molestia en los ojos
<p>Musculares, equilibrio y coordinación (Presentes en el 50 % de los casos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de equilibrio - Espasmos musculares (contracciones involuntarias y dolorosas de los músculos) - Ataxia (inestabilidad al caminar) - Vértigos y mareos - Torpeza en una de las extremidades - Falta de coordinación (movimientos pequeños) - Debilidad (en piernas y al caminar) - Problemas para mover brazos y piernas - Temblor en extremidades - Espasticidad (músculos tensos y rígidos) - Entumecimiento o sensación anormal en cualquier zona - Problemas para caminar

Tabla 13 (cont.). Signos y síntomas presentes en la EM (Bermejo, Oreja y Diez, 2010; Clínica Universidad de Navarra, 2015; Domínguez, et al., 2012; MedlinePlus, 2015; Real Academia Española, 2014).

Tipos de trastornos o problemas	Signo o síntoma
Sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Signo de L'Hermitte (sensación de calambre, shock o descarga eléctrica que recorre de arriba abajo toda la columna vertebral y a veces llega hasta los brazos y las piernas cuando se flexiona el cuello hacia delante de manera voluntaria o pasiva) - Parestesia (cosquilleo, hormigueo, entumecimiento o sensación de calor o frío en zonas corporales) - Hipoestesia (disminución patológica de la sensibilidad) - Dolor muscular - Dolor facial - Sensibilidad al calor (empeoramiento pasajero de síntoma)
Vejiga e intestinos	<ul style="list-style-type: none"> - Micciones frecuentes y/ o urgentes - Vaciamiento incompleto o en momentos inadecuados - Estreñimiento - Falta de control de esfínteres (poco frecuentes) - Dificultad para comenzar a orinar - Incontinencia (pérdidas o escape de orina)
Sexualidad e intimidad	<ul style="list-style-type: none"> - Impotencia - Disminución de la excitación - Pérdida de sensación - Problemas con la lubricación vaginal
Habla y deglución	<ul style="list-style-type: none"> - Disartria (dificultad para articular sonidos y palabras) - Disfagia (problemas para masticar y deglutir)
Cognitivos y emocionales	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro cognitivo - Problemas de memoria a corto plazo - Trastornos de la concentración, discernimiento y/ o razonamiento - Depresión o sentimientos de tristeza - Ansiedad - Hipoacusia (incapacidad total o parcial para escuchar sonidos en uno o ambos oídos) - Fatiga (falta de energía, agotamiento o cansancio)

Algunos de los síntomas más importantes se pueden observar en la Figura 32.

Síntomas principales de la Esclerosis Múltiple

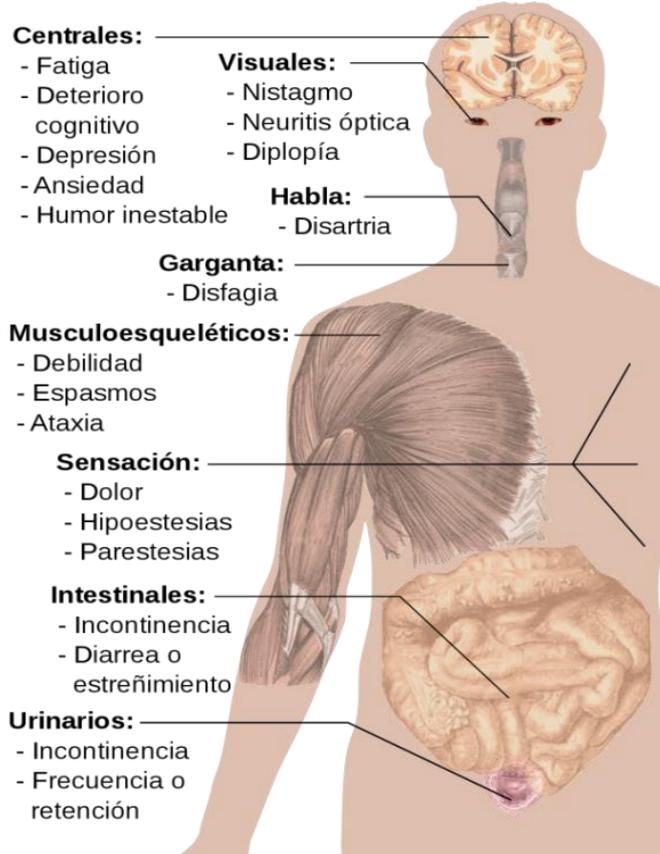


Figura 32. Signos y síntomas principales de la esclerosis múltiple. Se señalan las diferentes zonas en el cuerpo que son más afectadas por la EM, indicándose los principales trastornos o problemas que se generan (Häggröm, 2016)

7.8. Fisiopatología

La destrucción de la mielina en la EM ha sido asociada a múltiples factores que van desde la predisposición hereditaria, factores ambientales (Rubio, 2002) hasta una respuesta incorrecta del SI (autoinmune) hacia el propio organismo; esta respuesta genera una serie de procesos inflamatorios que lesionan y degeneran la vaina de mielina, así como a las células encargadas de formarla (oligodendrocitos), dando lugar a la neurodegeneración, mediada por mecanismos de apoptosis, necrosis y alteración de las vías metabólicas neuronales, produciendo al mismo tiempo daño mitocondrial, disfunción de los canales iónicos y pérdida o daño axonal, que provoca cambios en el potencial de acción de membrana o enlentecimiento de estos, por la desaparición de la conducta saltatoria (la conducción es continua y más lenta) y la proliferación anormal de los canales de Na^+ en la membrana. Además, puede haber bloqueos de los impulsos nerviosos a través del SNC, sobre todo en situaciones de hipertermia (fiebre o ejercicio) y en determinadas alteraciones metabólicas (Balicevic

y Robles, 2006; Díaz, 2015; Domínguez, et al., 2012; Martínez, et al., 2015; Rodríguez, 2012; Rowan, 2002).

Las lesiones de mielina características de la EM son áreas desmielinizadas o escleróticas bien circunscritas, las cuales se denominan placas y representan la degradación crónica de la mielina y la ausencia de oligodendrocitos (presentes en el 75 - 80 % de los casos). Estas lesiones generalmente son redondas u ovals, pero pueden adoptar formas digitadas (dedos de Dawson) y suelen localizarse principalmente en la sustancia blanca periventricular de los centros semiovals, del cerebelo, troncoencéfalo, nervio óptico y sustancia blanca de la médula espinal (Belicevic y Robles, 2006; Porrás, et al., 2007; Rodríguez, 2012).

Así mismo hay otros dos aspectos básicos en la patología clásica que son: la gliosis, que es la proliferación de astrocitos en regiones lesionadas del SNC y que por lo general deja como saldo la formación de una cicatriz glial, y la inflamación perivenosa, que se produce en un contexto de reacción inflamatoria protagonizada principalmente por macrófagos y LT autorreactivos, que son necesarios para general el daño en los pacientes con EM, dicho proceso patológico se describirá a continuación (Domínguez, et al., 2012).

- **Generación de linfocitos autorreactivos fuera del SNC**

Para que inicie la patogenia de la EM es necesario la presencia de LT autorreactivos (Domínguez, et al., 2012), los cuales escapan de los mecanismos de tolerancia, aumentando su proporción y activación; cabe señalar que se desconoce cómo y dónde ocurre ese último proceso (Fernández, 2018), pero puede ser a través del reconocimiento de un Ag específico, o por respuestas desencadenadas por semejanza molecular, inducidas por infecciones o bien en forma no específica por medio de mecanismos mediados por citocinas u otros LT (Fig. 33) (Correale, Villa y Garcea, 2011)

Sin duda el factor más desconocido es el Ag, por lo que es preciso tener en cuenta que puede existir más de un autoantígeno capaz de desencadenar la respuesta autoinmune y que el o los Ags que inician la enfermedad pueden no ser los mismos que la perpetúan. Se conoce que las proteínas miélicas del SNC implicadas en la

autorreactividad de los LT incluyen: PBM (proteína básica de mielina), GMO (glucoproteína miélnica oligodendrocitaria), GAM (glicoproteína asociada a la mielina), PLP (proteína proteolípídica), α B-cristalina, transaldolasa, fosfodiesterasas y otras proteínas no miélnicas, como las PCH (proteínas de choque térmico), los antígenos astrocitarios (proteína S100), algunos antígenos endoteliales y factores nucleares (Rubio, 2002).

- **Entrada al SNC**

El mecanismo por el cual los LT sistémicos penetran en el SNC no se conoce en su totalidad, pero se sabe que se trata de un proceso desarrollado en varios pasos secuenciales. Inicialmente, tras ser activados los LT adquieren la capacidad de expandirse clonalmente, y junto con los astrocitos y la microglía que promueve actividades neurotóxicas al producir ROS y RNS como óxido nítrico (NO) y secretar prostaglandina, quimiocinas y citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6 y TNF- α , favorecen la disrupción de la BHE y el reclutamiento de células al SNC, además si la activación de la microglía persiste por amplios periodos, se produce un descontrol de la respuesta, que da origen a un ciclo de inflamación que resulta crónico y que lleva al incremento local de la concentración de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas y otros mediadores pro-inflamatorios, los cuales contribuyen al daño del tejido. Así mismo se aumenta la expresión de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1. Las selectinas de las células endoteliales establecen enlaces débiles con los ligandos leucocitarios (hidratos de carbono específicos) que hacen a los leucocitos rodar sobre la pared vascular en la dirección de la corriente sanguínea. El deslizamiento permite a la célula recibir el estímulo de quimiocinas que estimulan receptores de proteínas G, y a su vez, conducen a la activación y al cambio conformacional de las integrinas leucocitarias LFA-1 y VLA-4, las cuales se unen a sus respectivos ligandos (ICAM-1 y VCAM-1) mediante enlaces estables; además se expresan metaloproteinasas (MMP: MMP-2, MMP-3, MMP-7 y MMP-9), las cuales permiten la degradación de la membrana basal, la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina. Todo lo anterior conlleva a que los leucocitos se deformen y atraviesen el endotelio, proceso denominado diapédesis (Correale, Villa y García, 2011; Díaz, 2012; Domínguez, et al., 2012, Fernández, 2018; Rubio, 2002).

- **Lesión tisular y desmielinización**

Una vez en el SNC, el LTh activado encuentra a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía) que expresa en su superficie el Ag responsable de la EM en el contexto de una MHC-II y de las moléculas coestimuladoras. Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de los LT o TCR, el Ag y la MHC-II), los LT CD4⁺ pueden generar 3 tipos de respuestas: Th1, Th2 y Th17, que producen diversas citocinas y tienen diferentes mecanismos efectores (Fig. 33).

La respuesta tipo Th1 regulada por IL-12, produce citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-17, IL-6, TNF(α y β) e IFN- γ , que pueden inducir un daño directo a la vaina de mielina; activar las CPAs, que generan la proliferación clonal de LT, que atraen a los macrófagos a la microglía, activándolos y dando inicio a las lesiones en la EM mediante la fagocitosis de la mielina; promover la desmielinización activa por radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas, perforinas y alteraciones en el metabolismo del glutamato, poniéndose en marcha la inflamación, y a su vez, una mayor diferenciación hacia una respuesta Th1 e inhibiendo la respuesta tipo Th2. En el caso de la respuesta Th17 regulada por IL-23, IL-6 y TGF- β , se produce IL-17, que induce una EM más severa.

Así pues, en contraste con la respuesta Th1 y Th17, la respuesta tipo Th2 regulada por IL-4 e IL-10, produce citocinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 y además, induce la proliferación de LB y la consiguiente elaboración de anticuerpos intratecales, entre los que destacan los anticuerpos contra la BMP y la GMO, los cuales producen la desmielinización mediante la activación del complemento, el cual pone en marcha el complejo de ataque a la membrana; además, se genera el reclutamiento de los macrófagos, los cuales liberan las sustancias tóxicas ya mencionadas anteriormente. Estas respuestas también tienen efectos sobre la BHE, la cual se hace más permeable, lo que promueve un reclutamiento adicional de células inflamatorias dentro del SNC.

En ocasiones, los LT CD8⁺ también participan en la respuesta inmunológica, ya que pueden reconocer epítomos específicos de PBM, PLP y GMO en el contexto de las MHC-I, el cual se encuentra sobreexpresado en la membrana de las neuronas dañadas.

Cabe destacar que, en la EM, el tipo de respuesta mayormente observado es Th1, y el equilibrio entre las distintas citocinas y de sus concentraciones determinan en gran medida el sentido de la reacción inmunológica de todo el proceso, por lo que los síntomas de dicha enfermedad dependen de la severidad de la reacción inmunológica, al igual que de la ubicación y el alcance de las placas (Correale, Villa y García, 2011; Domínguez, et al., 2012; Porras, et al., 2007; Rubio, 2002).

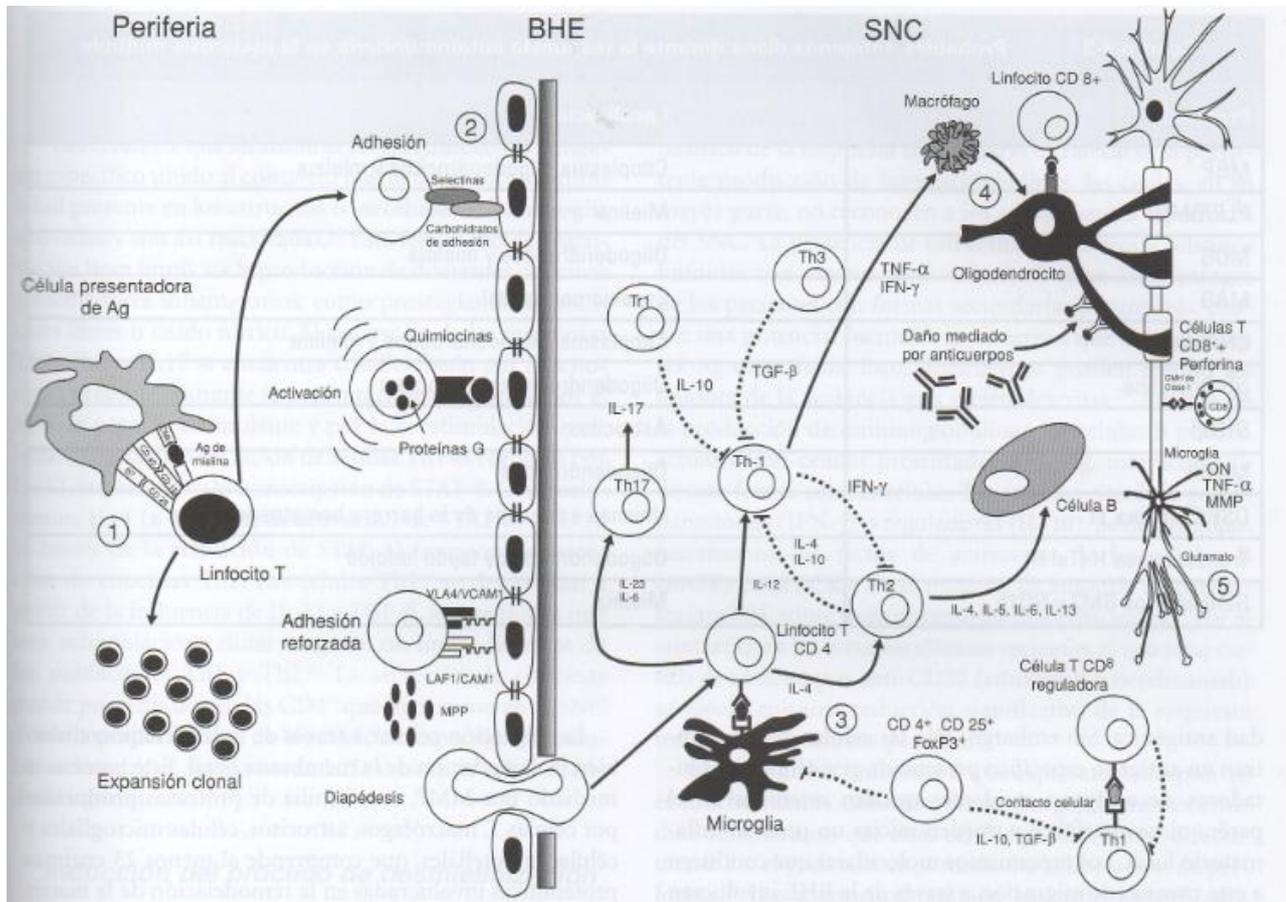


Figura 33. Mecanismos de patogenicidad implicados en la esclerosis múltiple. Se observan los mecanismos que ocurren tras ser activados los LT, hasta la generación del daño atonal, mediante el siguiente proceso: 1) activación periférica; 2) pasaje a través de la barrera hematoencefálica; 3) reactivación de linfocitos y secreción de intermediarios inflamatorios; 4) inducción del proceso de desmielinización; 5) inducción de daño axonal (Correale, Villa y García, 2011).

- **Falla en mecanismos de remielinización**

Otro punto a resaltar es que en la EM, la remielinización es incompleta, para esto existen varias posibles explicaciones basadas principalmente en que los episodios repetidos de desmielinización producen la eliminación de las células progenitoras del oligodendrocito, también se sugiere que la muerte de las mismas puede ser

producida por la ausencia de factores de crecimiento específicos o la falta de mecanismos de recuperación funcionales eficaces (Correale, Villa y García, 2011; Domínguez, et al., 2012; Rubio, 2002).

7.9. Historia natural de la enfermedad

Hoy en día el estudio de la historia natural de la EM resulta complicado, debido a las características de esta enfermedad, ya que su duración es prolongada, desde su comienzo en la juventud hasta el fallecimiento, se dificulta su seguimiento a lo largo de toda su evolución. Además, no existe ningún marcador biológico preciso de la actividad patológica y la correlación entre la frecuencia de los brotes, la progresión de la discapacidad y la evolución de las lesiones es inconstante en cada persona (Rubio, 2002).

El determinar la historia natural de la EM implica establecer, en primer lugar, límites precisos para el diagnóstico de esta enfermedad, para la cual no se conoce aún un origen cierto. Además, es preciso analizar la amplia gama de variantes que, en forma de diferentes categorías o subgrupos, y con distinto grado de gravedad, conforman el espectro clínico de esta entidad (Kremenchutzky, 2000). Por lo que es muy complejo establecer una historia natural.

7.10. Diagnóstico

La EM es una enfermedad que resulta complicada de diagnosticar, debido a que en las primeras etapas los síntomas son muy leves, difusos, vagos y pasajeros, pueden haberse mitigado; muchos de ellos pueden atribuirse a diversas enfermedades, por lo que suelen confundirse con muchas de ellas; además de que no hay una única característica clínica patognomónica (Rodríguez, 2012). Por lo cual, es obligado el diagnóstico de exclusión, en donde la búsqueda de la EM se debe realizar activamente. Siendo la presentación clínica y las características asociadas, lo que permitirá variar el rango de enfermedades que deben tenerse en cuenta. En los casos en los que existan síntomas que son atípicos, el paciente tenga una edad que no corresponde con la usual en la que se produce la EM, o haya factores de riesgo para otra enfermedad, entre otras cosas, se realizarán las exploraciones y pruebas complementarias que sean necesarias (Martínez, et al., 2015). En la Tabla 14, se señalan las entidades que más frecuentemente pueden plantear un diagnóstico

diferencial con la EM, recogiendo a continuación las pruebas que, junto con la clínica, habitualmente pueden conducir a su diagnóstico (Betancourt, 2016).

Tabla 14. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (Martínez, et al., 2015; Betancourt, 2016).

Enfermedad	Exploración/Analítica
I. Enfermedades que causan múltiples lesiones en el SNC	
Lupus eritematoso sistémico	ANA, anti-DNA nativo, anti-Sm
Síndrome de Sjögren	Anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B)
Panarteritis nodosa	Arteriografía y/o biopsia
Enfermedad de Behçet	Clínica (signos y síntomas)
SIDA	Serología de VIH
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR de virus JC
Paraparesia espástica tropical	Serología de HTLV-1
Enfermedad de Lyme	Serología de <i>Borrelia burgdorferi</i>
Sífilis meningovascular	Serología de <i>Treponema pallidum</i>
Sarcoidosis	ECA, gammagrafía, TAC torácica, biopsia
Encefalomielitis aguda diseminada	RM
Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)	Anticuerpos anti-canal de acuoporina 4
Enfermedad cerebrovascular	TAC, RM
Síndrome antifosfolípido primario	Anticuerpos antifosfolípido
Síndromes paraneoplásicos	Anticuerpos anti-neuronales
Síndrome de Susac	RM
II. Lesiones únicas del SNC con posible curso recidivante	
Hemorragia intratumoral del SNC	RM
Meningioma intracraneal durante el embarazo	RM
Tumores extramedulares del foramen magno	RM
Tumores epidermoides del IV ventrículo	RM
Linfoma cerebral primario	Biopsia
MAV intracraneales y espinales	Arteriografía

Tabla 14 (cont.). Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (Martínez, et al., 2015; Betancourt, 2016).

Enfermedad	Exploración/Analítica
II. Lesiones únicas del SNC con posible curso recidivante	
Quiste aracnoideo de la cisterna magna	RM
Tumores de la médula espinal	RM y/o biopsia
III. Lesiones únicas del SNC con clínica progresiva	
Siderosis subpial	RM
Meningioma parasagital	RM
Tumores intracraneales y espinales	RM y/o biopsia
Malformación de Arnold-Chiari	RM
Mielopatía por artrosis de columna	RM
IV. Lesiones únicas con curso monosintomático	
Mielopatía. Mielitis transversa	RM
Mielopatía isquémica	RM
NO Inflamatoria	RM, PEV
NO Isquémica	RM, PEV
NO Tóxica	RM, PEV
NO Compresiva	RM, PEV
V. Otras enfermedades del SNC	
Ataxias y paraparesias heredodegenerativas	Estudio genético
Atrofia óptica de Leber	Estudio genético
Degeneración combinada subaguda espinal	Vitamina B12
Adrenoleucodistrofias	Ácidos grasos de cadena muy larga, biopsia
Leucodistrofias	Arilsulfatasa A, etc., biopsia
Enfermedades infecciosas bacterianas o víricas (polio, citomegalovirus, rubéola y herpes)	Serología

DNA: ácido desoxirribonucleico; ANA: Anticuerpos Antinucleares; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; HTLV: Human T-Lymphotropic Virus Antibody; JG: virus Galapoper; MAV: Malformación Arteriovenosa; PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; PEV: Potenciales Evocados Visuales; Sn: Smith; TAC: Tomografía Axial Computerizada; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Cabe señalar que el diagnóstico debe realizarse lo más temprano posible, para poder dar el tratamiento más adecuado al paciente; en la actualidad no se dispone de hallazgos clínicos o exámenes complementarios que permitan el diagnóstico de EM por sí solos, debido a que ninguno de ellos tiene alta sensibilidad y especificidad diagnóstica (Jarmi, et al., 2015; Madrigal, s.f.); por lo que se necesitan varios procedimientos y pruebas para descartar otras posibles afecciones o confirmar el diagnóstico (Balicevic y Robles, 2006; Rodríguez, 2012; Rowan, 2002).

Así pues, un primer paso para llegar al diagnóstico de la EM es pensar en dicha posibilidad, ante un paciente que consulta por determinados signos y síntomas atribuibles a una sintomatología que afecta el SNC, teniendo en cuenta que, para la EM, el signo de Lhermitte, los síntomas de una neuritis óptica, una mielitis parcial, el fenómeno de Uhthoff, y una cronología clara de brotes, son clásicos de esta (Rodríguez, 2012).

Una vez que se plantea la posibilidad de que el paciente tenga EM, habrá de realizarse un diagnóstico clínico mediante los siguientes procesos:

- **Historia clínica:** en la cual se realiza una anámnesis, es decir, una recolección de la información básica del paciente, de sus antecedentes personales patológicos y sociales, así como familiares, además del registro de los signos y síntomas, actuales y anteriores a la aparición de la enfermedad, tomándose en cuenta el tipo de síntoma, el inicio y la modalidad; evaluándose a la vez el estado general de salud, mediante la medición de signos vitales y la exploración física (inspección, palpación, auscultación y percusión).
- **Pruebas neurológicas y examen físico:** se evalúan los síntomas neurológicos más frecuentes, como los cambios en los movimientos oculares, coordinación de las extremidades, debilidad, problemas de equilibrio, sensación, habla y reflejos. Estas pruebas, junto con el examen físico del paciente, se basan en los indicios que observa el médico.

- Examen ocular. Puede revelar la existencia de daños en el nervio óptico, mediante pruebas de visión periférica y agudeza visual.
 - Chequeo de la fuerza muscular. Se lleva a cabo tirando y empujando, firmemente de los brazos y piernas del paciente.
 - Exploración de la coordinación. Se pide al paciente que se toque rápidamente la nariz con la yema del dedo índice, primero con los ojos abiertos y luego cerrados.
 - Examen de la sensibilidad de la superficie corporal. Se mide la sensibilidad cutánea a un alfiler, al roce de una pluma o una caricia.
 - Test de sensibilidad vibratoria. Se aplica un diapasón contra un hueso o articulación, para ver si el paciente experimenta la sensación de zumbido.
 - Prueba de reflejos. Por ejemplo, se da un golpecito en la rodilla con un mazo de goma o con los dedos (Madrigal, s.f.; Rodríguez, 2012).
- **Evaluación clínica:** las escalas de las que se disponen, miden aspectos distintos del deterioro neurológico producido por la enfermedad, y de las consecuencias personales, familiares y sociales; la más usada es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad de Kurtzke, o EDSS (por las siglas en inglés Expanded Disability Status Scale), la cual fue desarrollada por Kurtzke en 1983, y cuantifica la afectación en 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros), en esta los valores van desde 0.0, en pacientes asintomáticos y asignológicos, hasta 10.0, que es la muerte por EM. Los pacientes con puntuaciones mayores a 5.0 tienen gran discapacidad que les limita las actividades de la vida diaria (Fig. 34) (Domínguez, et al., 2012; Porras, et al., 2007).



Figura 34. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala Ampliada del Estado de Discapacidad) para la evaluaci3n cl3nica de la esclerosis m3ltiple. Se describe el grado de discapacidad que se va presentando con el paso del tiempo, con una escala que va de 0 a 10, indicando una nula incapacidad hasta la muerte por EM, respectivamente (Izquierdo y Ruiz, 2003).

- Pruebas paracl3nicas:** las t3cnicas de imagen, sobre todo la resonancia magn3tica (RM), permite visualizar im3genes precisas y altamente detalladas del cerebro, y de la m3dula espinal; el an3lisis del liquido cefalorraqu3deo (LCR) detecta la aparici3n de bandas oligoclonales (BOG), producidas por la presencia de anticuerpos en este; los potenciales evocados miden la respuesta del SNC frente a est3mulos espec3ficos (ruido, im3genes, est3mulos sensitivos). Todas estas pruebas han permitido establecer criterios de diagn3stico, los cuales fundamentan el diagn3stico de la enfermedad, mediante el hallazgo de lesiones desmielinizantes de la sustancia blanca que se diseminan a trav3s del espacio y del tiempo, permitiendo as3, llegar al diagn3stico de una forma m3s r3pida y segura (Jarmi, et al., 2015; Mart3nez, et al., 2015; Ministerio de Salud, 2010; Porras, et al., 2007; Rodr3guez, 2012; Rubio, 2002).

As3 pues, la EM se confirma cuando se encuentran signos positivos de la enfermedad en partes diferentes del SNC, en un intervalo de m3s de una vez, y no existe un diagn3stico alternativo (Rowan, 2002), bas3ndose en todo momento en los

criterios de diagnóstico, los cuales se abordarán a continuación (Porras, et al., 2007).

7.10.1. Criterios para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Como ya se había mencionado anteriormente, los criterios de diagnóstico para la EM combinan la evidencia clínica, de imagen y de laboratorio; estos han evolucionado con el tiempo, debido a la incorporación de mejores técnicas de imagen, permitiendo un diagnóstico más temprano, más sensible y más específico.

Los más recientes, y actualmente utilizados, son los criterios de McDonald (2010 y 2017), del Panel Internacional de Diagnóstico de Esclerosis Múltiple, cabe señalar que a lo largo de la historia han existido otros criterios, entre los más importantes se tienen los de Poser y Schumacher (McDonald, et al, 2001).

7.10.1.1. Criterios de Schumacher

Fueron publicados en 1965, por un panel de neurólogos, encabezado por George Schumacher. En estos se buscó lograr una definición y uniformidad en el uso de términos, considerando seis características esenciales para afirmar una EM clínicamente definida (Balicevic y Robles, 2006; Sánchez, 2003), las cuales se explican en la Tabla 15.

Tabla 15. Criterios de Schumacher (Schumacher, et al., 1965).

Características para afirmar una EM clínicamente definida
1. Anormalidad objetiva en el examen neurológico.
2. Evidencia clínica de dos o más lesiones separadas en el sistema nervioso.
3. Compromiso de la sustancia blanca.
4. Compromiso del neuroeje así: a. Dos o más episodios, de más de 24 horas cada uno y separados un mes. b. Progresión lenta o escalonada durante al menos seis meses.
5. Edad de comienzo entre 10 y 50 años.
6. Signos y síntomas que no pueden ser mejor explicados por otra causa.

Una de las debilidades de estos criterios fue el hecho de que síntomas típicos de EM, no eran considerados para el diagnóstico. Además, el límite de 50 años resultó

demasiado bajo, no se contaba con pruebas paraclínicas seguras, y solo describe una simple categoría de EM definida; sin embargo, muchos de sus principios siguen vigentes (Sánchez, 2003).

7.10.1.2. Criterios de Poser

En 1983 fueron diseñados estos criterios por Charles Poser et al, los cuales estuvieron vigentes durante casi 20 años, y hoy en día aún siguen siendo considerados, debido al aporte diagnóstico de EM.

Evidencias paraclínicas, como los potenciales evocados y las neuroimágenes, fueron consideradas como herramientas diagnósticas, del mismo modo que la presencia de BOC en el LCR o la producción intratecal de IgG (Garcea, 2010; Gómez, 2011; Rubio, 2002). De acuerdo con estos autores, se establece el diagnóstico de esclerosis múltiple en dos categorías, definitiva y probable, cada una con dos subgrupos dependiendo si se apoyan en clínica o en laboratorio (Sánchez, 2003), dichos criterios se pueden observar en la Tabla 16.

Tabla 16. Criterios de Poser (Poser, et al., 1983).

Categoría	Subgrupos	Datos para el diagnóstico de EM.
Esclerosis múltiple definida	Apoyada en clínica	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ataques y evidencias clínicas de 2 lesiones separadas. - 2 ataques, evidencias clínicas de una lesión y paraclínicas de otra lesión separada.
Esclerosis múltiple definida	Apoyada por datos de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ataques, evidencias clínicas o paraclínicas de 1 lesión y anomalías inmunológicas en el LCR. - 1 ataque, evidencias clínicas de 2 lesiones separadas y anomalías en el LCR. - 1 ataque, evidencias clínicas de una lesión y paraclínicas de otra lesión separada, y anomalías en el LCR.
Esclerosis múltiple probable	Apoyada en clínica	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ataques y evidencias clínicas de 1 lesión. - 1 ataque y evidencias clínicas de 2 lesiones separadas. - 1 ataque, evidencias clínicas de 1 lesión y paraclínicas de otra lesión separada.
Esclerosis múltiple probable	Apoyada por datos de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - 2 ataques y anomalías en el LCR

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

7.10.1.3. Criterios de McDonald 2010 y 2017

Los criterios de McDonald, son los más utilizados y actualizados, en cuanto al diagnóstico de EM; estos fueron elaborados en 2001, y revisados en 2010, por Polman, et al; siendo reevaluados en 2017 por el Panel Internacional de Diagnóstico de Esclerosis Múltiple, esta revisión pretendió simplificar los componentes de los criterios McDonald 2010, pero estos últimos aún pueden ser utilizados, ya que ambas revisiones tienen como objetivo principal llegar al diagnóstico temprano de EM, manteniendo una alta sensibilidad y especificidad; estableciendo para el diagnóstico de EM, la demostración de eventos separados en el tiempo (DIT) y en el espacio (DIS), mediante resonancia magnética nuclear (RMN), potenciales evocados, bandas oligoclonales y/o índice IgG en el LCR (Carnero, 2012; Garcea, 2010, Thompson, 2018).

Como se puede ver en la Tabla 17, los criterios McDonald 2010 presentan 5 escenarios con sus correspondientes requerimientos a cumplir, para alcanzar un diagnóstico de EM. De acuerdo con el grado de satisfacción de dichos requerimientos, se concluirá que el paciente padece efectivamente EM cuando se cumplen la totalidad de los requisitos, o se trata de una “EM posible” en el caso de que no se cumplan totalmente los requisitos, o se requieran más estudios con persistencia de un elevado índice de sospecha de la enfermedad. Por último, se define como “no EM” al paciente que no cumple con los criterios de diseminación en tiempo y espacio, o presenta un mejor diagnóstico alternativo (Garcea, 2010).

Tabla 17. Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de esclerosis múltiple
(Domínguez, et al., 2012; Polman, et al., 2011).

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
≥ 2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) o esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico
1 ataque, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) o esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) más 2 de 3 de los siguientes criterios: 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)

EM: Esclerosis Múltiple; IgG: Inmunoglobulina G; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; SNC: Sistema Nervioso Central

En cuanto a los criterios de McDonald 2017, como se pueden ver en la Tabla 18, también expone 5 escenarios para el diagnóstico de EM, pero estos se encuentran más simplificados, y son más fáciles de interpretar. Si se cumplen dichos criterios, y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha de EM, en virtud de un síndrome clínicamente aislado, pero los criterios McDonald 2017 no se cumplen por completo, el diagnóstico es EM posible. Si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación

clínica, el diagnóstico no es EM (Thompson, 2018).

Tabla 18. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple
(Thompson, 2018).

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RNM
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR

EM: Esclerosis Múltiple; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; SNC: Sistema Nervioso Central.

7.10.2. Pruebas paraclínicas

7.10.2.1. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN es la prueba más útil en el diagnóstico de la enfermedad, así como en el seguimiento clínico y terapéutico. Su eficacia se ve limitada debido a la inespecificidad, ya que no distingue entre lesiones por isquemia (falta de riego), edema, inflamación o desmielinización. Debido a su gran sensibilidad hace que sea una técnica absolutamente imprescindible en el diagnóstico (Rodríguez, 2012). Esta funciona gracias a un fenómeno en el cual los átomos pueden absorber o emitir energía al ser excitados por señales de radiofrecuencia si están en el interior de un campo magnético, al cesar el pulso de radiofrecuencia, los protones vuelven a su estado inicial, con una magnetización longitudinal y sin componente transversal, lo que permite tener imágenes ponderadas en T1 (tiempo en el que un tejido recupera el 63 % de la magnetización longitudinal) y T2 (tiempo que emplea un tejido en perder el 63 % de la magnetización transversal) (San Román, et al., 2006).

Las secuencias ponderadas en T1, T2, y en T1 con contraste, permiten obtener imágenes muy detalladas del encéfalo y de la médula espinal, indicando las zonas lesionadas o con placa, así como el número, tamaño y distribución de las lesiones, por lo que, en conjunto con otras pruebas paraclínicas, suele ser el mejor indicador para el diagnóstico de EM (Madrigal, s.f.).

Así pues, las lesiones cicatrizadas, características clásicas de la enfermedad, llamadas en “placas”, se aprecian mejor en densidad protónica o en imágenes potenciadas en T2, donde aparecen como lesiones hiperintensas y crónicas, estas son áreas blancas brillantes en las imágenes en secuencias ponderadas en T2.

En cuanto a las áreas antiguas dañadas, que han sido reabsorbidas, serán vistas como espacios menos densos (vacío) o “agujeros negros” en las imágenes en secuencias ponderadas en T1.

El uso de contraste paramagnético, usando gadolinio (Gd), con secuencias en T1, han supuesto un avance notable al permitir visualizar la ruptura de la BHE (debido a que en situaciones normales “sin lesión” no la atraviesa) y las lesiones agudas con inflamación, ayudando a mostrar, qué lesiones están activas y cuáles no. Las nuevas lesiones activas se muestran más brillantes o más claras en el cerebro, en comparación con una vieja lesión con cicatrices. Además, las lesiones hiperintensas de edad avanzada, que han sufrido un nuevo ataque, por lo general alrededor de ellas (también llamado reactivación) se muestra un aro o anillo aún más brillante (Rodríguez, 2012; Fernández, 2018; J, Santiago, 2016).

Cabe señalar que los patrones de RM más típicos de la EM son lesiones ovoideas y de un tamaño superior a 3 mm de diámetro; localizadas en áreas periventriculares, cuerpo calloso o tronco del encéfalo; ejemplo de estas se pueden observar en la Figura 35 (Rodríguez, 2012).

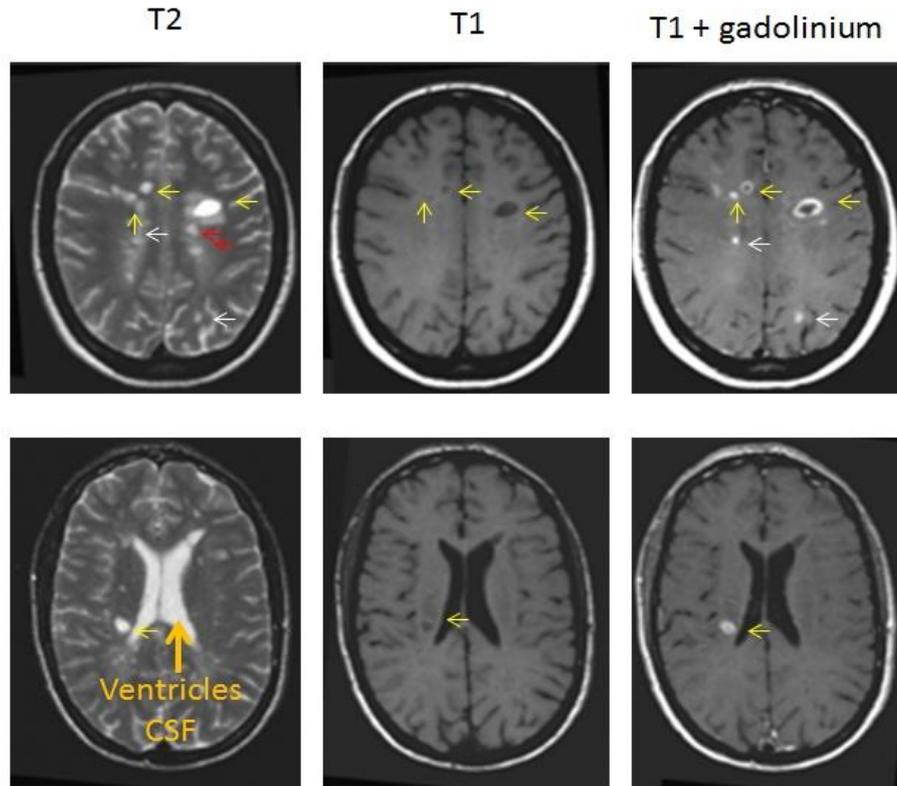


Figura 35. Resonancia magnética en la EM, con secuencias ponderadas en T2, T1 y T1 con gadolinium. Se observan dos planos del encéfalo con las tres diferentes secuencias ponderadas (T2, T1 y T1 con gadolinium), en donde se aprecian en flechas amarillas lesiones antiguas de esclerosis múltiple activas, en flechas blancas lesiones nuevas activas y en rojo, lesiones no de EM (J, Santiago, 2016).

El uso de esta herramienta diagnóstica, para la determinación de diseminación en el tiempo (DIT) y el espacio (DIS), constituye un elemento clave de los criterios de McDonald en su revisión 2010 y 2017 (Garcea, 2010).

7.10.2.1.1. Criterios de J. K. Swanton et al. (2006 y 2007) de DIS por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2010

La DIS puede ser demostrada por al menos una lesión en T2, en por lo menos 2 de las 4 áreas del SNC:

- 1. Periventricular (al lado de los ventrículos).** Las lesiones próximas a los ventrículos laterales, que típicamente tienen una forma ovoide, y con frecuencia forman un ángulo recto con los ventrículos, pareciendo dedos asomando sobre una pared, estos son conocidos como dedos de Dawson (Fig. 36b).

2. **Yuxtacortical(al lado de/en la corteza).** Es decir, una lesión que se encuentra justo en la frontera de la materia gris y blanca, cerca del borde exterior del cerebro. Estas lesiones tienen forma en aro o en U y comprometen los axones de interconexión entre circunvoluciones adyacentes (Fig. 36a)
3. **Infratentorial (el tronco cerebral y cerebelo).** Son las áreas bajo el cerebro; usualmente se localizan en el piso del cuarto ventrículo, en la superficie del puente, y en los pedúnculos cerebelosos medios (Fig. 36c).
4. **Médula espinal.** Las lesiones desmielinizantes son por lo general periféricas, de localización dorsolateral, y de forma oval. Son pequeñas, con una longitud menor de dos cuerpos vertebrales, ocupan menos del 50 % del área medular en el plano axial (horizontal).

Nota: no se requiere lesiones gadolinio (Gd) positivas para determinar DIS (Carnero, 2012; Guarnizo, et al. 2016; J, Santiago, 2016).

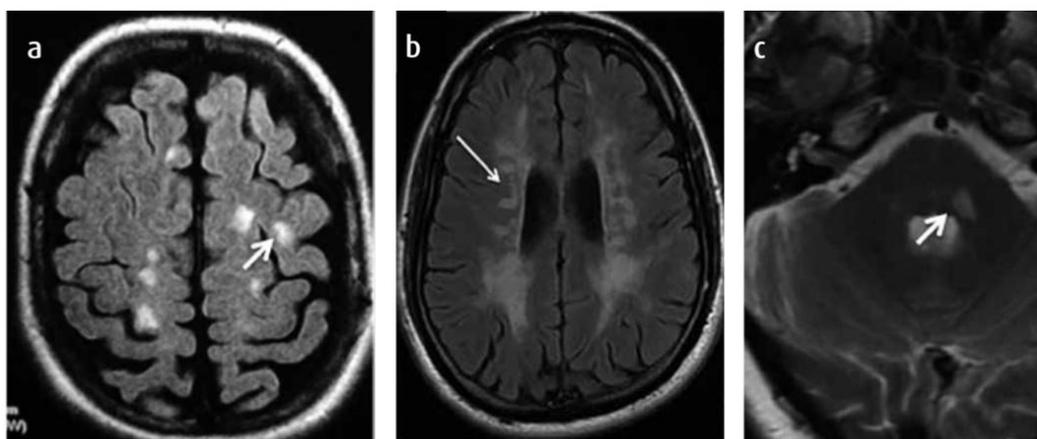


Figura 36. Áreas características en las que se localizan las lesiones de la esclerosis múltiple. a) Yuxtacorticales. b) Periventriculares. c) Infratentoriales (flechas blancas). (Guarnizo, et al. 2016).

7.10.2.1.2. Criterios de X. Montalban et al. (2010) de DIT por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2010

A través de DIT se puede demostrar:

1. Una nueva lesión en T2 y al menos una lesión Gd positiva en el seguimiento por RMN, con referencia a un análisis basal, independientemente de la fecha de la RMN de referencia.

2. Presencia de lesiones asintomáticas Gd positivas y no Gd positivas en cualquier momento (Carnero, 2012).

7.10.2.1.3. Criterios de DIS y DIT por RMN. Criterios de McDonald. Revisión 2017.

La DIS se puede demostrar por una o más lesiones hiperintensas en T2, que son características de la EM, en dos o más de cuatro áreas del SNC: regiones periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial, y médula espinal.

La DIT se puede demostrar mediante la presencia simultánea de lesiones reforzadas con Gd y no reforzadas, en cualquier momento o mediante una nueva lesión hiperintensa en T2 o reforzada con Gd en la RNM de seguimiento, con referencia a una exploración basal, independientemente de el momento de la RNM de referencia (Thompson, 2018; J. Santiago, 2016).

7.10.2.2. Estudio de Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), es un estudio que aporta un rasgo de especificidad que ayuda no solo a apoyar el diagnóstico, sino a descartar otras enfermedades en el diagnóstico diferencial. El LCR al servir como medio para el intercambio de nutrientes y productos de desechos, entre el tejido nervioso y la sangre, a través de la barrera sangre-LCR, refleja las alteraciones patológicas en las enfermedades inflamatorias del SNC; su estudio bioquímico, citológico, microbiológico e inmunológico, ha permitido demostrar la patogenia autoinmune de la EM (Betancourt, 2016; Rodríguez, 2012; Tintoré y Díaz, 2005).

- **Aspecto macroscópico y dinámica**

El LCR de los pacientes con EM es incoloro, y fluye a una presión normal. El examen macroscópico es útil para excluir otras posibilidades diagnósticas, en general, procesos infecciosos-inflamatorios que dan lugar a un LCR no transparente.

- **Celularidad**

En el LCR normal, puede haber hasta 5 células/ μ L. En aproximadamente el 30-35 % de los pacientes con EM, existe un aumento de la celularidad, y sólo en un

5 % el número de leucocitos es superior a 15 células/ μ L. Cuando hay recuentos superiores a 50 células/ μ L, se debe dudar del diagnóstico de EM, y plantear la posibilidad de encontrarse ante otra enfermedad del SNC. Las células son de predominio linfocitario, principalmente LT y LB.

- **Proteínas totales**

En un porcentaje en torno al 20 % de los casos, la cifra de proteínas totales está aumentada en el LCR, siendo excepcional alcanzar niveles superiores a los 100 mg/dL.

- **Glucosa**

La glucosa, en el LCR de los pacientes con EM, no se encuentra alterada. Esta determinación permite descartar otros procesos patológicos, principalmente de naturaleza infecciosa, en los cuales se encuentran disminuida.

7.10.2.2.1. Evaluación de la barrera Hematoencefálica

El método bioquímico más sensible para estimar la función de la barrera hematoencefálica (BHE) es el cociente o índice de albúmina (IA): albúmina en LCR/albúmina en suero. Su nivel en el LCR es 200 veces menor que en suero, y en las personas sanas, el IA se mantiene dentro de los valores normales. Un aumento patológico de la permeabilidad de la BHE, se traducirá en un aumento de la albúmina en el LCR, y, por tanto, del IA. El valor normal del IA varía con la edad, siendo su límite superior de 6.8×10^{-3} en menores de 45 años, y de 10.2×10^{-3} en mayores de 45 años. En la EM, este cociente es normal hasta en un 70 % de los pacientes (Tintoré y Díaz, 2005).

7.10.2.2.2. Estudio inmunológico del líquido cefalorraquídeo

De las diferentes técnicas disponibles, las más específicas son aquellas que detectan una respuesta inmunológica humoral restringida al SNC. Esto es debido a que más de un 90 % de los pacientes con EM tiene un incremento de la síntesis intratecal de IgG (>8 mg/dL o 5 a 12 % del total de las proteínas), evidenciando una alteración inmunológica, y un proceso inflamatorio en el SNC, lo que se puede estudiar tanto cuantitativamente (mediante el cociente de IgG LCR/Suero) como

cualitativamente (por presencia de BOG) (Espino, Villar y Álvarez, 2019; Jarmi, et al., 2015; Tintoré y Díaz, 2005).

7.10.2.2.2.1. Métodos cuantitativos

Estos métodos calculan la producción local de IgG en el SNC, a través de diversas fórmulas con las que se separa el componente producido dentro del SNC (síntesis intratecal) del procedente del suero. Esta última cantidad será diferente según la función de la BHE, evaluada mediante el IA. Si hay lesión de la barrera, algunas proteínas, que tienen mayor concentración en el suero, pasan al LCR. Esto no sucede uniformemente, pues depende de su concentración sérica, masa molecular, carga eléctrica, etc. (Tintoré y Díaz, 2005).

El Índice de Tibbling y Link o índice de IgG: $[IgG \text{ (LCR)}/IgG \text{ (suero)}] / [\text{albúmina (LCR)}/\text{albúmina (suero)}]$, detecta la existencia de síntesis intratecal de IgG. Un valor superior a 0.8 es patológico, y se encuentra incrementado en el 80 % de pacientes, siendo indicativo de alteración en la permeabilidad de la BHE (Fernández, 2018; Tintoré y Díaz, 2005)

7.10.2.2.2.2. Métodos cualitativos. Detección de bandas oligoclonales (BOC) de IgG

La síntesis intratecal de IgG se debe a un limitado número de clones de LB del SNC. La detección de BOC en muestras biológicas, procedentes de pacientes con EM, consta de dos procesos: la separación de las proteínas (IgG o IgM) del LCR como del suero, con isoelectroenfoque (IEF), y la posterior detección de su patrón oligoclonal de migración por técnicas de inmunofijación (sensibilidad superior al 90 % y especificidad mayor al 85 %).

Así pues, se considera que hay síntesis intratecal, únicamente si hay al menos 2 bandas más en el LCR, que en el suero (Cabrera y González, 2010; Resino, 2011; Tintoré y Díaz, 2005). Además, se pueden encontrar varios patrones de bandas en el LCR y el suero, estos se describen en la Tabla 19, y se observan en la Figura 37 (Tintoré y Díaz, 2005).

Tabla 19. Patrones de bandas oligoclonales (BOC) (Tintoré y Díaz, 2005; Correale, Villa y Garcea, 2011).

Patrón	Interpretación	Ejemplos de patologías
I	Patrón policlonal en el suero y el LCR: no se identifican bandas individuales en el suero ni en el LCR (Fig. 39 I)	<ul style="list-style-type: none"> • Personas sanas
II	Patrón de BOC idéntico en el suero y el LCR (patrón “en espejo”): se encuentran algunas BOC, que se diferencian del fondo policlonal, iguales en el suero y el LCR. Traduce una respuesta oligoclonal sistémica con paso de las inmunoglobulinas del suero al LCR. Por tanto, no hay producción intratecal. (Fig. 39 II)	<ul style="list-style-type: none"> • Procesos autoinmunes, paraneoplásicos • Síndrome de Guillain-Barré
III	Patrón de BOC en el suero y el LCR con bandas adicionales en este último (patrón “mayor que”): denota la existencia de una respuesta sistémica y, además, intratecal (Fig. 39 III)	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltiple • Infecciones del SNC
IV	Patrón de BOC exclusivamente en el LCR: existe una respuesta intratecal aislada (Fig. 39 IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis múltiple
V	Patrón monoclonal en el suero y el LCR: típico de las paraproteinemias. Se aprecian en el suero y en el LCR de 3 a 5 bandas espaciadas regularmente, siendo más prominentes las que están cerca del cátodo, demuestra una síntesis fuera del SNC (Fig. 39 V)	<ul style="list-style-type: none"> • Gammapatía monoclonal de significado indeterminado • Mieloma

BOC: Bandas Oligoclonales; LCR: Líquido Cefalorraquídeo

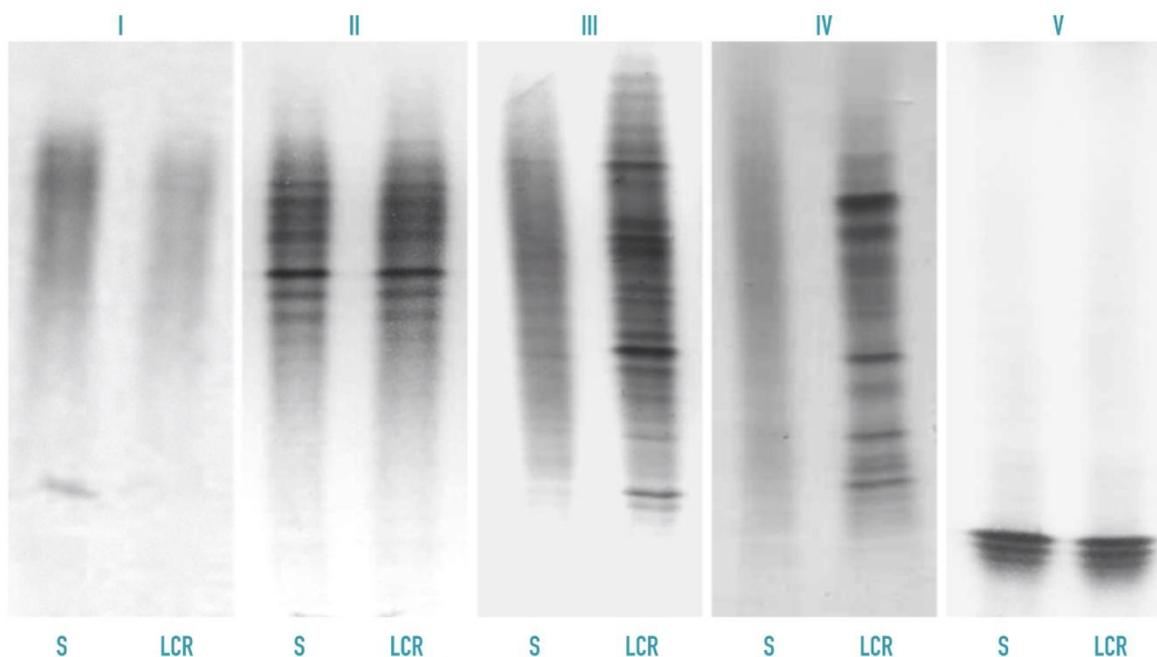


Figura 37. Patrones de BOC de IgG en el suero y LCR. Ejemplo representativo de los cinco patrones de bandas de IgG detectadas en patología neurológicas. **S:** suero; **I:** patrón policlonal en suero y LCR (no bandas individualizables); **II:** patrón en espejo (BOC idénticas en suero y LCR); **III:** patrón “mayor que” (BOC en suero y bandas adicionales en LCR); **IV:** BOC exclusivamente en LCR; **V:** patrón monoclonal en LCR y suero (Tintoré y Díaz, 2005).

En los últimos años se han identificado dos tipos de bandas, unas bien caracterizadas por ser prominentes, definidas (>4), a las cuales han denominado bandas “delta”, mientras que otras más discretas, débiles, en menor cantidad (<4), las llamaron bandas “theta” (Tabla 20). Estos dos patrones de bandas, en estudios prospectivos, se han correlacionado con el diagnóstico final, observándose que el patrón delta era más sensible y específico para EM, que el patrón theta (Nieto, Anguiano y Ordóñez, 2013).

Tabla 20. Diferencias entre los dos tipos de BOC en el LCR (Nieto, Anguiano y Ordóñez, 2013).

Bandas “delta”	Bandas “theta”
Múltiples bandas (>4)	Escasa cantidad (<4)
Bien definidas	Mal definidas
Definidas	Mala calidad

Cabe destacar, que las BOC son IgG inespecíficas, su falta de especificidad es un amplio horizonte en el estudio inmunológico de la enfermedad, ya que se produce síntesis intratecal de IgG, tanto en la EM como en otras enfermedades (Tabla 21) (Nieto, Anguiano y Ordóñez, 2013; Tintoré y Díaz, 2005).

Tabla 21. Presencia de bandas oligoclonales en otros padecimientos (Nieto, Anguiano y Ordóñez, 2013).

Reumatológicos	Infecciosos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> ● Lupus eritematoso generalizado ● Síndrome de Sjögren ● Enfermedad de Behcet ● Vasculitis cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> ● Panencefalitis esclerosante subaguda ● VIH ● Neurosífilis ● Borreliosis ● Meningitis tuberculosa ● Varicela ● Rubeola ● Meningitis criptocócica 	<ul style="list-style-type: none"> ● Paraneoplásicos ● Neurosarcoidosis

La importancia de la determinación de bandas oligoclonales es particularmente útil para el diagnóstico de la EM primaria progresiva. Se habla de LCR positivo, cuando existe índice de IgG elevado y 2 o más bandas oligoclonales en el LCR (no en suero), así como la presencia de una ligera pleocitosis, y un nivel de proteínas totales normal o ligeramente elevado (Martínez, et al., 2015).

7.10.2.3. Potenciales evocados (PE)

Los PE son exploraciones útiles para el diagnóstico de la EM, su utilización se fundamenta en la capacidad de medir la velocidad de conducción de las fibras nerviosas del SNC (potenciales eléctricos), tras la estimulación de un órgano sensorial o sensitivo periférico, en otras palabras, miden el tiempo que le lleva al cerebro recibir e interpretar mensajes, permitiendo distinguir la afectación desmielinizante. Normalmente, la reacción del cerebro es casi instantánea, pero, si hay desmielinización en el SNC, puede haber una demora. Dicha prueba no es invasiva, y no requiere hospitalización (Rodríguez, 2012; Tintoré y Díaz, 2005).

La anomalía más frecuente de los PE de pacientes con EM, es el enlentecimiento de la conducción, lo que origina la prolongación de las latencias e interlatencias de las ondas. En ocasiones, se añaden alteraciones en la amplitud y anomalías morfológicas de las ondas, con distorsión e incluso abolición de las mismas. Sin embargo, estas alteraciones no son específicas de la EM, por lo que deben ser valoradas junto con la clínica del paciente y el resto de las pruebas complementarias (Tintoré y Díaz, 2005).

En función del estímulo empleado, existen diferentes modalidades de PE: visuales (PEV), auditivos de tronco (PEAT), somatosensitivos (PESS) y motores (PEM).

7.10.2.3.1. Potenciales evocados visuales

Estos traducen la respuesta de la corteza visual a la estimulación de la retina. Los PEV son muy sensibles para detectar desmielinización en las vías ópticas. La alteración más frecuente que aparece en la EM (45 % de los casos) es un alargamiento de la latencia de la onda P100, y con menor frecuencia, una disminución de su amplitud o afectación de su morfología. Si la afectación del nervio es muy intensa, puede producirse la abolición de dicha onda (Tintoré y Díaz, 2005).

Cabe destacar que los criterios de McDonald 2010, solo consideran como elemento diagnóstico neurofisiológico a los PEV. El hallazgo de una onda prolongada, con buena conformación, se considera una información suplementaria a la clínica para proveer de evidencia objetiva de una segunda lesión (Garcea, 2010).

7.10.2.3.2. Potenciales evocados auditivos de tronco

Reflejan la conducción a lo largo de las vías auditivas, en respuesta a un estímulo sonoro.

Se pueden distinguir cinco ondas:

- Onda I: corresponde al potencial de acción generado por la parte distal del nervio acústico.
- Onda II: corresponde al núcleo coclear.
- Onda III: corresponde al complejo olivar superior.
- Onda IV: corresponde al lemnisco lateral.
- Onda V: corresponde al tubérculo cuadrigémino posterior.

Las ondas II-V, al originarse en diferentes estructuras del tronco del encéfalo, pueden encontrarse alteradas en la EM, observándose un aumento de sus latencias y con menor frecuencia, una pérdida de amplitud, desestructuración o incluso desaparición de las mismas. Sin embargo, estos potenciales son poco sensibles para detectar lesiones desmielinizantes.

7.10.2.3.3. Potenciales evocados somatosensitivos

Se emplea una estimulación eléctrica transcutánea, con impulsos de breve duración para la estimulación de miembros superiores (nervio mediano) e inferiores (nervio tibial o peroneo); los hallazgos más frecuentes son la prolongación del tiempo de conducción central, con alteración de las latencias e interlatencias de las diferentes ondas, dependiendo de dónde se localizan las lesiones (médula, tronco, nivel supratentorial); con una sensibilidad para detectar lesiones desmielinizantes de 20-30 %.

7.10.2.3.4. Potenciales evocados motores

Permiten evaluar la situación de la vía piramidal, utilizando una estimulación magnética transcraneal, capaz de generar una diferencia de potencial que despolariza las neuronas de la corteza motora. La sensibilidad de estos potenciales en la valoración de la vía piramidal en pacientes con EM es también reducida (55 %) (Tintoré y Díaz, 2005).

Tabla 22. Resumen de la evidencia paraclínica en el diagnóstico de esclerosis múltiple (Modificado de Polman, et al., 2011).

¿RM positiva?	¿Evidencia en el tiempo de diseminación por RM?	¿PEV positivos?	¿LCR positivo?
<p>Tres de los 4 siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una lesión aumentada con Gd o lesiones hiperintensas en T2 si no existe lesión que se intensifica que con Gd - Una o más lesiones infratentoriales - Una o más lesiones yuxtacorticales - Tres o más lesiones periventriculares <p>Nota: 1 lesión en médula puede sustituir a una lesión en cerebro</p>	<p>Una lesión que se intensifica con Gd, demostrada en una RM realizada por lo menos 3 meses después del inicio del ataque clínico en un sitio diferente del primer ataque</p> <p>En ausencia de lesiones intensificadas por Gd en una RM de 3 meses, la RM de seguimiento después de 3 meses adicionales muestra una lesión captante de Gd o una nueva lesión en T2</p>	<p>Deben de estar retrasados pero con una forma de onda bien conservada</p>	<p>Bandas IgG oligoclonales en el LCR (no en sangre) o índice elevado de IgG</p>

EM: Esclerosis Múltiple; Gd: Gadolinio; IgG: Inmonoglobulina G; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; RM: Resonancia Magnética; PEV: Potenciales Evocados Visuales.

7.10.3. Otros marcadores biológicos

En la actualidad no existen biomarcadores capaces de diagnosticar a pacientes con EM. Un biomarcador óptimo debe ser sensible, específico, reproducible, accesible económicamente, y preferiblemente estable en el tiempo (Fernández, 2018). La búsqueda de estas moléculas se ha realizado principalmente en orina, sangre y LCR (Tabla 23) (Tintoré y Díaz, 2005).

- **Estudios en orina**

A pesar de que se ha intentado encontrar en la orina de los pacientes con EM marcadores de actividad o evolución como β -2-microglobulina, neopterina, nitritos, nitratos y material relacionado con la PBM, no se ha encontrado hasta ahora ningún marcador cuyos niveles en orina puedan predecir de manera precisa la evolución de la EM (Tintoré y Díaz, 2005).

- **Estudios en sangre**

Los análisis de sangre no detectan la EM, pero son eficaces para descartar otras enfermedades (Madrigal, s.f.), por lo que se deben realizar una serie de pruebas de diagnóstico diferencial (Méndez, 2005). Así pues, ya que es relativamente fácil de obtener, se han realizado múltiples estudios para encontrar marcadores biológicos

que ayuden al diagnóstico o a la evaluación de la evolución de la enfermedad (Tintoré y Díaz, 2005).

- **Estudios en el líquido cefalorraquídeo**

El LCR presenta como ventaja que puede reflejar mejor la patogenia de la enfermedad, ya que se encuentra más próximo a las lesiones. Se han estudiado una gran cantidad de marcadores biológicos, la mayoría de ellos relacionados con la respuesta inflamatoria de dicha patología (Tintoré y Díaz, 2005).

Tabla 23. Biomarcadores en suero y/o LCR con poder diagnóstico, pronóstico, diferencial entre formas clínicas, y de respuesta al tratamiento, en EM (Fernández, 2018).

	Hallazgos en EM	Fuente
Biomarcadores diagnósticos		
BOC IgG	↑ (baja especificidad)	LCR
Índice IgG	↑ ratio (>0.7)	LCR/Suero
Anticuerpos anti-MBP-MOG	↑ en EM	Suero
Vitamina D	↓ en EM	Suero
Neurofilamentos (cadena ligera: NF-L)	↑ en EM	LCR
anti-aquaporina-4	Ausencia en EM, positivo en NMO (diagnóstico diferencial)	Suero
Ratio albúmina LCR/Suero	↑ en NMO (diagnóstico diferencial)	LCR/Suero
N-acetyloAspartato (NAA)	↑ en EM respecto a NMO (diagnóstico diferencial)	Suero/LCR
Biomarcadores pronósticos		
Anticuerpos anti-MBP-MOG	↑ en EM tras episodio de CIS	Suero
Chitinasa-3-like 1	↑ en EM tras episodio de CIS	LCR
Cadenas ligeras libres Kappa	↑ en EM tras episodio de CIS	LCR
BOC IgG	↑ en EM tras episodio de CIS. Correlación con curso más agresivo	LCR
Anticuerpos específicos IgG anti-MRZ	↑ en EM tras episodio de CIS (mayor especificidad que BOC IgG)	LCR
CXCL13	↑ en EM tras episodio de CIS, baja especificidad	LCR
Anticuerpos anti-Epstein-Barr	↑ en inicio temprano de EM	Suero y LCR
VEGF-A*	↓ mRNA en EM-SP comparado a EMRR	Monocitos
Especies reactivas de oxígeno (ON)	↑ correlaciona con progresión de la discapacidad	LCR
Neurofilamentos (cadena pesada)	↑ en formas progresivas	LCR
Tubulina/actina	↑ en formas progresivas	LCR
Proteína ácida Glial Fibrilar	↑ en EM-SP comparado a EMRR	LCR
Factor Neurotrópico derivado de cerebro (BDNF)	↓ en EM-SP comparado a EMRR	LCR
Biomarcadores para diferenciar formas clínicas		
miR-223, miR-23a, miR-15b	↓ en EM-PP	Suero
HGF, CCL11*	↑ en formas progresivas	Suero
EGF, CCL4*	↓ en formas progresivas	Suero
bFGF*	↓ en EM-PP	Suero
VEGF*	↑ en EM-SP	Suero
Biomarcadores de respuesta al tratamiento		
Anticuerpos anti-MBP-MOG	Respondedores a tratamientos frente a células B	Suero
Vitamina D	↑ en respondedores a IFN-β	Suero
Neurofilamentos (cadena ligera: NF-L)	↑ hasta niveles normales en respondedores a Natalizumab	LCR
Factor Neurotrópico derivado de cerebro	↑ en tratamiento con acetato de glatiramero	Cultivo
Acs neutralizantes contra IFN-β	Presencia en no respondedores a IFN-β	Suero
Acs neutralizantes contra Natalizumab	Presencia en no respondedores a Natalizumab	Suero
Acs anti-Varicella zoster	Riesgo de infección recurrente por VZ tras tratamiento con Fingolimod	Suero
Acs anti-JC virus	Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva tras tratamiento con Natalizumab	Suero

MRZ: measles, rubeolla, zoster (virus del sarampión, rubeola y varicela), Acs: anticuerpos.

8. RELACIÓN DE ANTICUERPOS SÉRICOS ANTI-GLICOPROTEÍNA MIELÍNICA OLIGODENDROCITARIA Y ANTI-PROTEÍNA BÁSICA DE MIELINA CON EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los Abs reflejan la presencia, naturaleza e intensidad de una respuesta autoinmune. Por lo tanto, deberían ser potencialmente útiles como marcadores diagnósticos, de clasificación y actividad clínica en EM, así como en otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, hasta la fecha no se han detectado Abs específicos de EM, pues la mayoría también se encuentran en otras enfermedades neurológicas, sistémica e incluso en sujetos sanos. Por otra parte, resulta difícil establecer con certeza si el papel de los Abs es patogénico, regulador, acompañante, o incluso parte del fenómeno reparador (Gabilondo, Sainz y Graus, 2010), pero especialmente algunos de estos Abs, han sido blancos de diversas investigaciones, como lo son los anticuerpos anti-MOG y los anti-PBM, por el papel que juegan en la estructura de la mielina, denominándose a ambos, anticuerpos anti-mielina (E. T, Lim, et al., 2005).

8.1. Anticuerpos anti-Glicoproteína Mielínica Oligodendrocitaria

La GMO, es una proteína integral de membrana tipo 1, tiene 139 aminoácidos con dos dominios transmembranales, en el humano, es la proteína constituyente de mielina cuantitativamente menor, que se expresa exclusivamente en el SNC. Se localiza en la plasmamembrana de los oligodendrocitos y en la superficie de la vaina de mielina, con un único dominio de Ig extracelular. Este último hecho la hace fácilmente accesible a los autoanticuerpos, sin necesidad de un daño precisó para su exposición. Los Abs anti-GMO son capaces de producir desmielinización y exacerbar la encefalitis alérgica experimental (EAE) en roedores como modelo animal de EM, por medio de la transferencia pasiva de dichos péptidos, por lo que se consideran posibles autoantígenos causantes de la enfermedad, sin embargo, el papel que juega GMO en la patogénesis de esta sigue siendo controversial (Lalive, et al., 2006; Gabilondo, Saiz y Graus, 2010; Nakashima, 2018; Zhou, et al., 2006).

Cabe destacar que los anti-GMO se presentan en un gran número de enfermedades neurológicas, incluyendo neuritis óptica bilateral simultánea (BON) o mielitis transversa longitudinal extensa (LETM); en la neuromielitis óptica o Enfermedad de Devic (en la cual los anticuerpos específicos contra la acuaporina 4 (IgG-NMO), son

específicos para esta, teniendo una sensibilidad de 91 %, y una especificidad de casi el 100 %). Por lo que, para el caso de la EM, la sensibilidad es apenas del 13.7 %, a pesar de tener una especificidad superior al 90 % (Ramanathan, et al., 2016; Gentili, 2018).

En un estudio con pacientes con síndrome clínico aislado (CIS), se observó que la presencia de Abs anti-GMO eran altamente predictores de conversión en EM clínicamente definida. Sin embargo, a pesar de que los resultados no fueron confirmados por otros estudios, sí se ha demostrado que la presencia de estos Abs se asocia a una mayor cantidad de lesiones observadas en la RM. Por otra parte, cabe destacar que la comparación entre la detección de Ac anti-GMO en suero y LCR de pacientes con EM, respecto a controles o a pacientes con otras enfermedades neurológicas, han arrojado resultados dispares, con frecuencias de detección de 0-80 % para casos con EM y 0-60 % para controles. Esta variabilidad se ha atribuido a las diferencias en las técnicas de detección, y en la del Ag utilizado. Así, no todas las técnicas son capaces de detectar los Abs que se unen a la GMO nativa.

Por ejemplo, el inmunoblot solo puede detectar Abs contra antígenos desnaturalizados (epítomos lineales), y la ELISA no pueden distinguir entre respuesta contra proteínas plegadas o no conformacionales. Esto ha hecho que se desarrollen nuevos métodos de análisis capaces de detectar de forma más específica Abs contra la GMO, adecuadamente plegada y glicosilada, pero aún con ello, los resultados aún continúan siendo variables, lo que se ha atribuido a la heterogeneidad de la población estudiada. Por ejemplo, en un estudio con un radioinmunoensayo, utilizando una versión tetraédrica plegada y glicosilada de la GMO, se encontró una frecuencia de Abs en el 20 % de los pacientes con encefalomiелitis aguda diseminada, y siendo prácticamente indetectables en pacientes con EM de inicio en la edad adulta. Por tanto, el valor diagnóstico y pronóstico de esta determinación falta ser demostrado (Gabilondo, Saiz y Graus, 2010).

Así mismo, en un estudio realizado por Zhou et al. en 2006, se encontraron títulos de anticuerpos anti-GMO significativamente mayores en pacientes con EM, en

comparación con los diferentes grupos de control, con la mayor prevalencia en pacientes con EM progresiva primaria (Zhou, et al., 2006). En ese mismo año, Lalive et al. pudieron detectar que, en comparación con controles sanos, las IgG específicas de GMO se encontraron con mayor frecuencia en suero de síndromes clínicamente aislados y en EM remitente-recidivante, pero en muy poca cantidad en EM secundaria progresiva, mientras que en EM primaria progresiva no se encontraron. Concluyendo que la reactividad de IgG contra el GMO se puede detectar antes del inicio clínico de la enfermedad, a diferencia de otros constituyentes de mielina (Lalive, et al., 2006).

En 2008, los hallazgos encontrados por Wang, H. et al. indican que, aunque los individuos que presentan anticuerpos anti-GMO tienen un mayor riesgo de desarrollar EM, esta asociación también puede reflejar, al menos en parte, la reactividad cruzada entre GMO y el antígeno nuclear de Epstein-Barr (Wang, H. et al., 2008).

Es importante tomar en cuenta que los estudios realizados presentan datos muy diferentes entre ellos, uno de estos es el de Decard. et. al. que, en 2010, concluyeron que los anticuerpos anti-GMO no tenían un papel predictivo o discriminatorio para desarrollar síndrome clínicamente aislado o EM más adelante en la vida (Decard, et al., 2010); pero para 2012, Xu Y. et al. determinaron que, aunque los anticuerpos anti-GMO en suero no pueden diferenciar la EM de la NMO, estos sí resultan ser marcadores útiles para controlar la actividad de la enfermedad (Xu, et al., 2012).

Otro grupo de investigadores, liderado por Maysaa, et al. en 2014 obtuvieron como resultados, en su estudio realizado a pacientes con EMRR, que estos presentaban un aumento de los niveles de anticuerpos anti-GMO en comparación con los controles, lo que permite sugerir el papel desmielinizante de los anticuerpos anti-GMO, y la importancia de la inmunidad humoral en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (Maysaa, et al., 2014).

Sin embargo, a pesar de los extensos análisis realizados durante la última década, respecto a si los anticuerpos específicos de GMO contribuyen a la patogénesis en la

EM humana, sigue siendo un área de incertidumbre, así mismo, de acuerdo a la variedad de resultados de los estudios, aún no queda claro si este anticuerpo puede ser de gran ayuda para el diagnóstico o monitoreo de la actividad de la EM (Khare, et al., 2018).

8.2. Anticuerpos anti-Proteína Básica de Mielina

La PBM es un péptido de 169 aminoácidos, el cual comprende del 20 al 40 % de las proteínas de la mielina, siendo la segunda proteína mielínica del sistema nervioso en abundancia tras la proteína proteolipídica (PLP). Se localiza en la capa más interna de la mielina, y está implicada en el mantenimiento de su estructura compacta, así mismo, juega un papel importante en la etiología de la EM, actuando como un Ag de un proceso autoinmune (Gabilondo, Saiz y Graus, 2010; InfoBioquímica, s.f.).

El hecho de que se trate de un antígeno intracelular dificulta su contacto con autoanticuerpos, y por lo tanto, hace menos probable el papel patogénico de los Abs anti-PBM. En este sentido, su contribución en la EM es controversial. Hay estudios que han identificado, mediante inmunoblot en el LCR de pacientes con EM, bandas que podían corresponder con Abs anti-PBM, y otros que no han podido confirmar esos mismos resultados (Gabilondo, Saiz y Graus, 2010).

En 2008, Alexey A. et al, realizaron un estudio en el cual obtuvieron niveles altos de autoanticuerpos contra PBM, en los sueros de pacientes con EM, en comparación con los de controles sanos (Alexey, et al., 2008). Así pues, estos anticuerpos han sido menos estudiados que los anti-MOG, pues casi no hay estudios en los cuales evalúan su presencia en el suero de pacientes con EM, cabe señalar que ciertos estudios los relacionan con el virus de Epstein-Barr y *Mycobacterium avium* (Mameli, et al., 2014).

La PBM puede ser también cuantificada para complementar el diagnóstico de EM, debido a que esta, es frecuentemente episódica, los niveles de PBM pueden ser indetectables entre ataques; y usualmente no se la detecta en los pacientes en remisión; detectándose solamente dentro de los 5-15 días del comienzo de una exacerbación aguda.

Otro dato importante es que los fragmentos de PBM sufren cambios conformacionales, con relación a superficies sólidas contra el ambiente líquido, y exhiben determinantes múltiples inmunológicos con diferente afinidad de unión. La expresión variable de los sitios antigénicos, en relación con los cambios conformacionales que ocurren en la molécula de PBM y sus fragmentos, proveen una explicación de por qué el antígeno PBM y los Abs, muchas veces coexisten juntos en el mismo suero y en el LCR.

Esta proteína se encuentra aumentada en un número de entidades patológicas, en las cuales se produce rotura de la mielina, como en la hipoxia, trauma, neoplasia, leucodistrofia, enfermedad de Wernicke, Síndrome de Guillen Barre, y lupus del sistema nervioso central. Este test provee una medida de los fragmentos de mielina liberados dentro del LCR, como resultado de la rotura de la mielina durante la fase aguda, y en el curso de la enfermedad desmielinizante del SNC (esclerosis múltiple es la más frecuente) (InfoBioquímica, s.f.).

El método utilizado para su cuantificación es el radioinmunoensayo (RIA), el cual se basa en la formación específica de los complejos Ag-Abs; utilizando como muestra biológica, al LCR.

- Valor de referencia: no actividad desmielinizante <4 ng /mL (o 4 µg/L).
- Positivo débil: 5.1-6.0 µg/L.
- Proceso desmielinizante activo: >6.0 µg/L (InfoBioquímica, s.f.).

Los niveles de proteína básica de mielina entre 4.1 y 8 ng/ml, pueden ser un signo de descomposición crónica de la mielina o recuperación de un episodio agudo de dicha descomposición. Si el nivel de PBM es superior a 9 ng/mL, la mielina se está descomponiendo activamente (Clínica D.A.M., 2011).

En general se ha propuesto que estos Abs anti-mielina pueden predecir la evolución del síndrome clínicamente aislado hacia la esclerosis múltiple clínicamente definida; esto sólo se ha demostrado mediante el uso de los criterios de Poser, tanto para

anti-MBP⁺, anti-GMO⁺ y anti-MBP⁺/anti-GMO⁺, mientras que, utilizando los criterios de McDonald, no se encuentra dicha asociación (Gentili, 2018).

Los resultados más destacados, obtenidos con suero, han sido los ya antes mencionados; cabe resaltar que estos estudios resultan muy interesantes, pero necesitan un análisis más pormenorizado, por varios motivos:

- En primer lugar, la presencia de estos Abs podría estar relacionada con la actividad de la enfermedad, y no ser un marcador pronóstico de la misma.
- En segundo lugar, se ha visto en algunos de estos estudios, que los individuos sanos tienen también Abs anti-MOG y anti-PBM, en casi la misma proporción que los pacientes de EM.
- En tercer lugar, sería necesario saber en qué intervalo de tiempo deben medirse estos Abs, y cómo diferenciar su presencia en otras enfermedades (Tintoré y Díaz, 2005).

Con base en lo anterior se puede decir que, aunque algunos estudios evidencian la relación de la presencia en suero de los Abs anti-MOG y anti-PBM, con el posible diagnóstico de EM, estos aún no se encuentran bien estudiados, por lo que su utilización debe ser complementaria a la evaluación del paciente con los criterios de McDonald, de manera que, estos Abs deben ser evaluados a la par de la realización de las diversas pruebas paraclínicas, ya antes mencionadas, esto con el fin de no omitir ninguna evidencia clínica o de laboratorio que pueda ayudar a un diagnóstico certero.

Si bien queda mucho trabajo por hacer para consolidar estas observaciones y conjeturas, la posibilidad de estratificar el riesgo de progresión de EM es una herramienta de enorme valor, ya que el diagnóstico podría hacerse de forma más precoz y precisa; así mismo sería muy económico; por lo cual, en el futuro, estos anticuerpos deberán ser más estudiados, para poder determinar con seguridad su confiabilidad en cuanto a su sensibilidad y especificidad para diagnosticar EM (Berger, et al., 2003).

9. PROPUESTA DE ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO QUE INCLUYE EL USO DE LOS ANTICUERPOS ANTI PROTEÍNAS MOG y PBM

Tras recopilar toda la información necesaria para determinar el papel que juegan los Abs anti-mielina en el diagnóstico de EM, se logra establecer la siguiente propuesta de algoritmo de diagnóstico, en el que se incluyen y relacionan con las pruebas paraclínicas actualmente utilizadas.

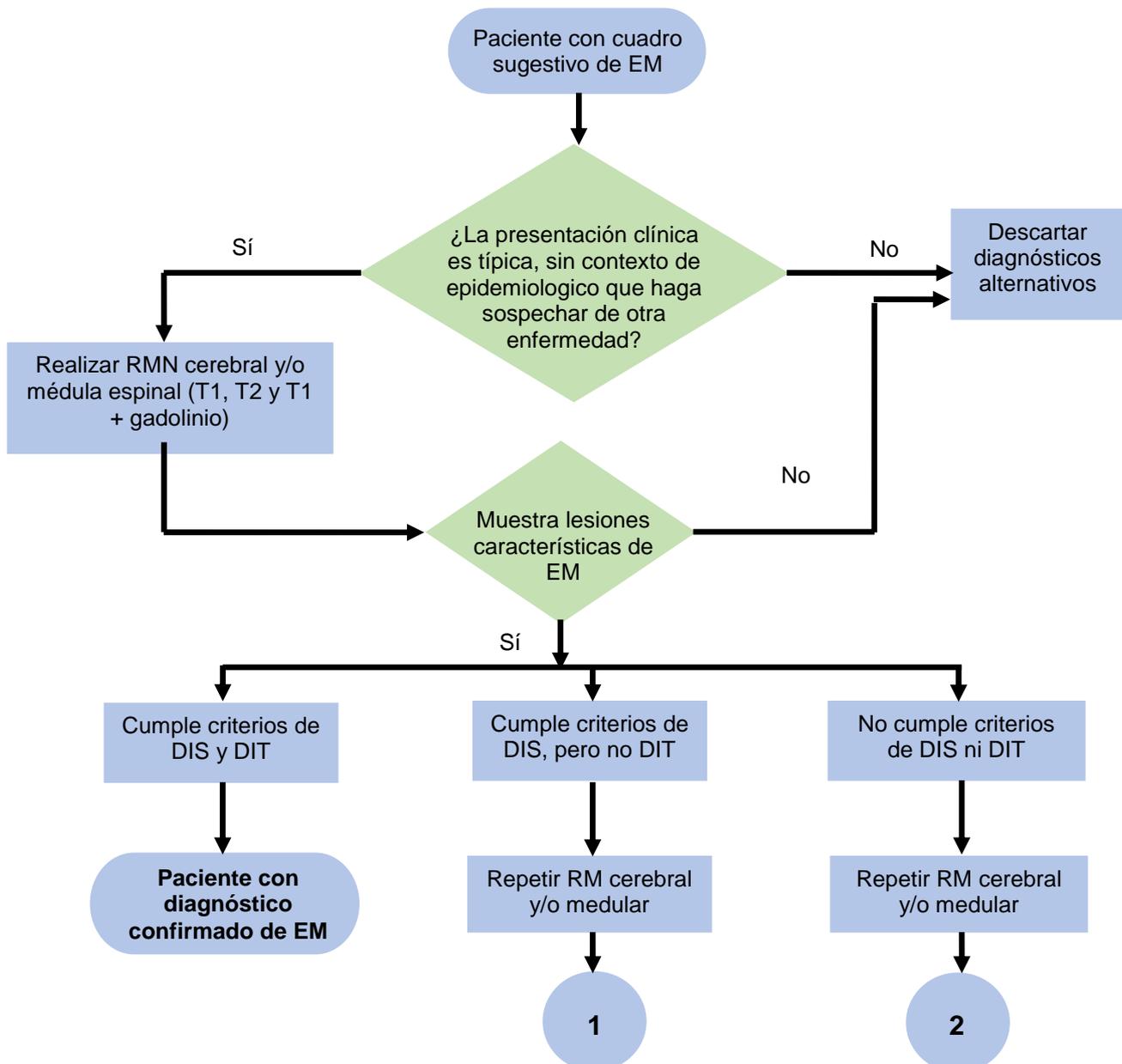


Figura 38. Algoritmo de diagnóstico de EM. Se muestran las principales acciones a tomar al inicio de un posible caso de EM, comenzando con la realización e interpretación de la RM.

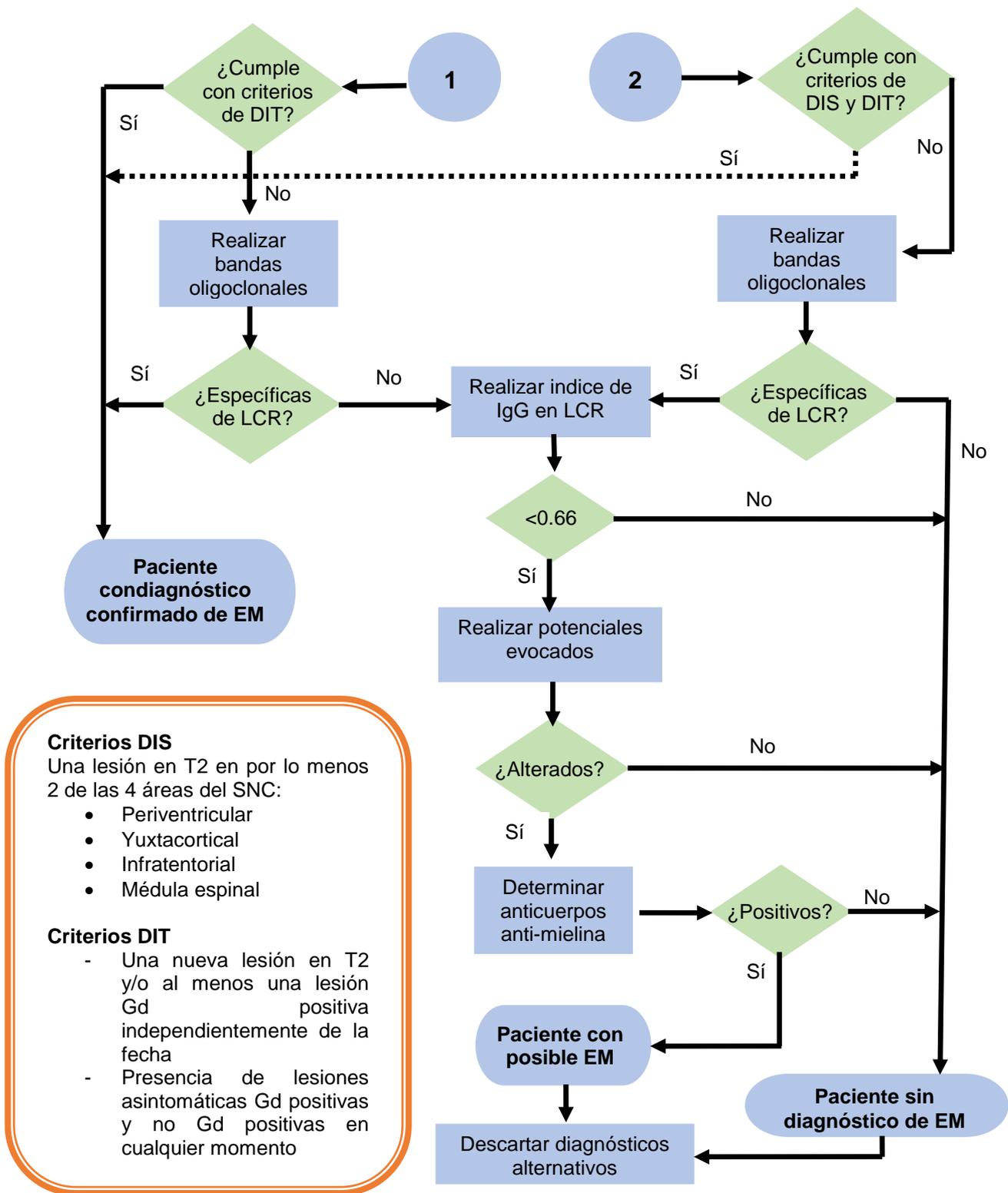


Figura 39 Algoritmo de diagnóstico de EM (cont.). Se observan las pruebas a realizar después de la RM, las cuales siguen un orden de acuerdo a su importancia en el diagnóstico de la EM, integrando a la par el uso de anticuerpos anti-mielina.

10. PRONÓSTICO

El pronóstico de la EM puede variar de persona a persona, este dependerá de la forma clínica, así como del tratamiento, ambiente, y factores agravantes del paciente (Domínguez, et al., 2012).

La enfermedad reduce en 7 años la esperanza de vida de estos pacientes, en comparación con la población general. Los pacientes mayores, con aparición tardía, presentan una mejor evolución en comparación con los pacientes más jóvenes. Destacando que la expectativa de vida de los pacientes es de 25 a 35 años después del inicio de la enfermedad, con un 76.2 % a los 25 años (Domínguez, et al., 2012; Martínez, et al., 2015; Porras, et al., 2007).

Cabe mencionar que, durante este transcurso, los pacientes van presentando discapacidad física cada vez más severa, impidiéndoles la deambulación a 15 años del inicio de la enfermedad, esto en el 50-80 % de los casos. Por lo que terminan necesitando ayuda para poder caminar (Domínguez, et al., 2012; Martínez, et al., 2015; Porras, et al., 2007; Rubio, 2002). Mientras que la mayoría de los pacientes acaban padeciendo discapacidad neurológica progresiva, y, al cabo de 30 años, el 50 % de los pacientes está restringido en su casa (Martínez, et al., 2015; Rubio, 2002).

En cuanto al pico de mortalidad, la mayoría de los investigadores concuerda con que se ubica entre los 55 y 64 años de edad (Domínguez, et al., 2012; Porras, et al., 2007); las principales causas de muerte de los pacientes con EM se pueden dividir en cuatro grupos, los cuales se describen en la Tabla 24.

Aunque el pronóstico de cada persona es muy difícil de valorar, hay estudios poblacionales que han revelado que los pacientes que tienen frecuentes ataques e intervalos cortos entre estos, progresan más rápidamente a discapacidad grave, de esta forma se han descrito una serie de indicadores favorables y desfavorables en esta patología (Belicevic y Robles, 2006; Domínguez, et al., 2012; Martínez, et al., 2015), los cuales se enlistan en la Tabla 25.

Tabla 24. Causas de muerte en pacientes con EM (MedlinePlus, 2017a; Martínez, et al., 2015; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2016; Singer, et al., 2016).

Causas de muerte	Procesos implicados
Dependientes de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Mielitis transversa (trastorno neurológico causado por inflamación en ambos lados de un nivel, o segmento de la médula espinal) (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2016) - Formas hiperagudas - Otras
Complicaciones de la EM	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis (síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas potencialmente mortal asociadas a una respuesta inmunitaria desbalanceada frente a una infección) (Singer, et al, 2016) - Tromboembolismo pulmonar (afección en la que una o más arterias en los pulmones quedan obstruidas por un coágulo sanguíneo) (MedlinePlus, 2017a) - Otras
No relacionadas con la EM (50-60% de las muertes)	<ul style="list-style-type: none"> - Infarto de miocardio (muerte de células cardíacas provocada por la isquemia resultante del desequilibrio entre la demanda y el aporte de riego sanguíneo por la circulación coronaria) (Abdikarim & Bilgen, 2016) - Neoplasias (alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor) (Universidad Católica de Chile, s.f.) - Otras
Suicidio	

Tabla 25. Indicadores favorables y desfavorables en la EM (Belicevic y Robles, 2006; Domínguez, et al., 2012; Comunicación Social IMSS, 2017).

Favorables	Desfavorables
<ul style="list-style-type: none"> ● Comienzo a edad temprana (<40 años) ● Sexo femenino ● Síntomas iniciales visuales, sensitivos y brotes ● Inicio agudo de los síntomas ● Discapacidad residual mínima después de cada exacerbación (excelente recuperación) ● Periodo interexacerbación largo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Edad de comienzo mayor de 40 años ● Sexo masculino ● Síntomas iniciales motores, cerebelosos y trastornos de esfínter ● Curso progresivo desde el inicio ● Exacerbaciones frecuentes ● Pobre recuperación de las exacerbaciones

11. TRATAMIENTO

Debido a que aún se desconoce la etiología de la EM, los objetivos del tratamiento están enfocados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, la gravedad, y la duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. El tratamiento ideal pues, es el que proporciona todas estas ventajas con el mínimo de efectos secundarios (Domínguez, et al., 2012).

Cabe destacar que no existe ningún tratamiento eficaz que frene completamente la evolución de la EM. A esto hay que añadir que estos tampoco tienen efecto sobre las lesiones ya establecidas. Por tanto, es importante iniciarlo lo más rápido posible, antes de que aparezcan discapacidades irreversibles (Martínez, et al., 2015).

A falta de fármacos que estimulen y promuevan la remielinización, el tratamiento de la EM se puede dividir en cuatro categorías:

1. Tratamiento que modifica la evolución de la enfermedad retrasando su desarrollo
2. Tratamiento de las exacerbaciones o brotes
3. Tratamiento sintomático
4. Tratamiento de rehabilitación (Díaz, 2015; Martínez, et al., 2015)

11.1. Tratamiento modificador de la enfermedad

Las terapias modificadoras de la enfermedad (DMT), disponibles en la actualidad (Tabla 26), tienen como objetivo reducir la inflamación, disminuyendo el número de brotes y frenando la evolución a EMSP, evitando con ello la progresión de la discapacidad.

Los interferones (IFNs) y el acetato de glatiramero, son los tratamientos de primera elección (Fig. 40), debido a la gran experiencia clínica que se tiene de su uso, su seguridad a largo plazo, y a que no requieren una monitorización continua. El principal inconveniente de los IFNs es la pérdida de efectividad debido a la aparición de Abs neutralizadores.

En los últimos años se han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas, con diferentes mecanismos de acción, orientadas a aumentar el tiempo entre brotes y a conseguir mayor comodidad en la administración.

Los anticuerpos monoclonales (Natalizumab, Alemtuzumab), desarrollados mediante ingeniería genética, suponen una alternativa a las terapias de primera generación en aquellos pacientes que no responden bien al IFN y al Acetato de glatiramero. Estos tratamientos tienen mayor eficacia, y con ellos también se ha conseguido reducir la frecuencia de administración, pero no se utilizan como tratamientos de primera línea, debido a las complicaciones asociadas a su uso.

También se han comercializado recientemente terapias de administración oral (Fingolimod, Teriflunomida, Dimetil fumarato), con buenos resultados de eficacia; pero debido a la falta de experiencia clínica, no se utilizan como tratamientos de primera línea. Por desgracia, no todos los pacientes responden bien a estos tratamientos, y, aunque retrasan la progresión de la enfermedad, ninguno de ellos permite una recuperación de la neurodegeneración (Díaz, 2015).

El tiempo mínimo para determinar si ha habido respuesta es de 6-12 meses; si tras este tiempo no se aprecia una mejoría, en el caso de IFN está indicado incrementar la dosis, mientras que, si ocurre con el acetato de glatiramero, se debe cambiar por IFN. A pesar de que estos fármacos suelen provocar unos efectos adversos similares a un estado gripal, entre un 6-8 % de los pacientes generan una importante intolerancia, que obliga a la suspensión de su administración (Martínez, et al., 2015).

Tabla 26. Resumen de las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Díaz, 2015).

DTM de primera generación			
Agente	Dosis/ vía de administración/ frecuencia	Tasa reducción brotes vs. placebo	Mecanismo de acción
Interferón β -1b (Betaseron®; Extavia®)	250 μ g/ SC/ Cada dos días	33 %	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Interferón β -1a (Avonex®)	30 μ g/ IM/ Semanal	18 %	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Interferón β -1a (Rebif®)	44 μ g/ SC/ Tres veces a la semana	33 %	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Acetato de Glatiramero (Copaxone®)	20 μ g/ SC/ Diaria	29-34 %	Estimulación de los LT reguladores
DMT de última generación			
Mitoxantrona (Novantrone®)	300 mg/ IV/ Cada 4 semanas	48 %	Inmunosupresión general. Utilizada en empeoramiento de EMRR y en EMSP.
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg/ ORAL/ Diaria	53 %	Antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato. Impide la salida de los linfocitos de los nódulos linfáticos.
Teriflunomida	7-14 mg/ ORAL/ Diaria	31-36 %	Inmunomodulador mediante la inhibición de la Dihidroorotato deshidrogenasa, enzima implicada en la síntesis <i>de novo</i> de pirimidina en células con alta tasa de división como los LT y B.
Dimetil fumarato (Tecfidera®)	240 mg/ ORAL/ 2 al día	44-53 %	Reducción de estrés oxidativo por activación de la transcripción del factor nuclear 2. Efecto antiinflamatorio por modulación del factor nuclear κ B.
Natalizumab	300 mg/IV/ Cada 4 semanas	68 %	Anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a la subunidad α -4 de una integrina, bloqueando la interacción con sus ligandos: molécula de adhesión VCAM-1, osteopontina, CS-1 y MadCAM-1. La alteración de estas interacciones evita la migración de leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado.

Tabla 26 (cont.). Resumen de las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Díaz, 2015).

DMT de última generación			
Alemtuzumab (Lemtrada®)	12 mg/ IV/ 5 días + 3 días (Anual)	49-54 % (vs. IFN β-1a)	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52 presente en monocitos y LT, B y NK. Provoca la depleción de las poblaciones de las células del sistema inmunitario.
Daclizumab	150 mg y 300 mg/ SC/ Cada 4 semanas	50-54 %	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoproteína CD25, la subunidad α del receptor de IL-2. Reduce la activación de la respuesta inflamatoria.
Ocralizumab	600 mg/ IV/ 24 semanas	En estudio	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 en la superficie de LB. Provoca la eliminación de los linfocitos B mediante lisis celular.

SC: Subcutáneo; IM: Intramuscular; IV: Intravenosa

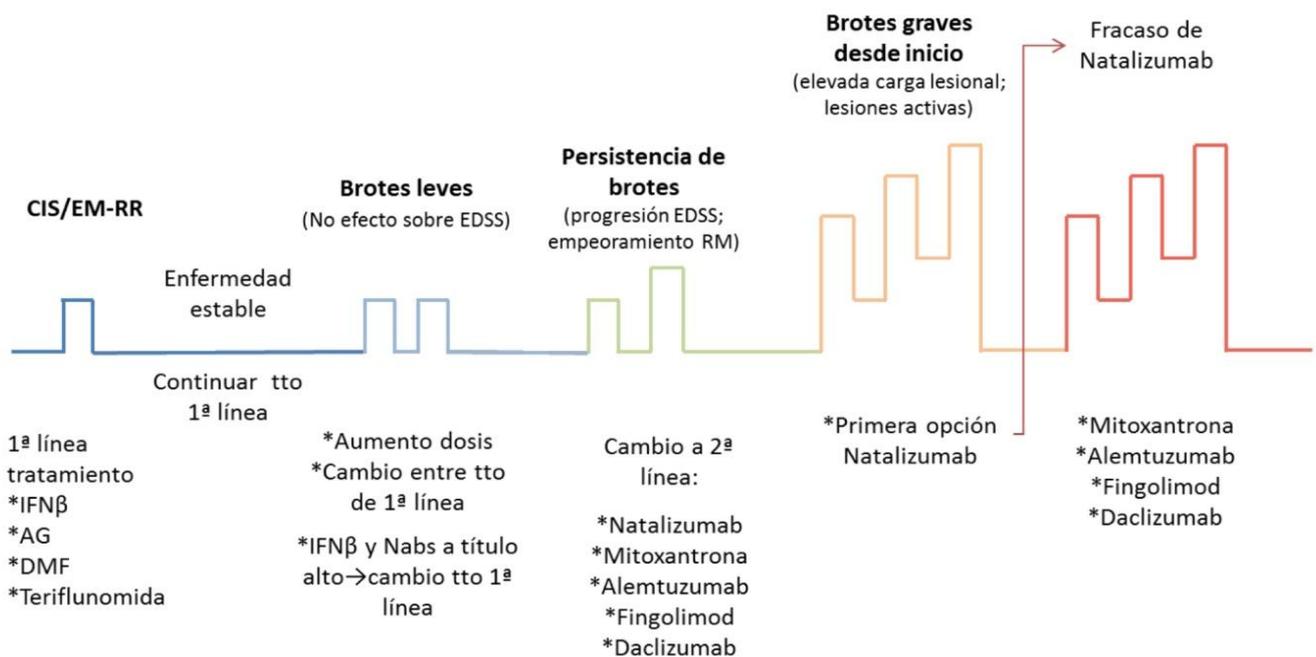


Figura 40. Estrategias terapéuticas en EM. Se esquematizan las líneas de tratamiento que se siguen conforme la progresión de los brotes en el paciente con EM (Fernández, 2018).

- **Otros inmunosupresores**

Entre los fármacos inmunosupresores que se utilizan en la actualidad, destacan:

- **Ciclofosfamida:** con propiedades antimitóticas e inmunosupresoras; ha demostrado un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.
- **Metotrexato:** inmunosupresor que interfiere en la síntesis de DNA, con efectos inhibidores sobre la generación de mediadores inflamatorios; se ha establecido una recomendación de tipo C (ni recomendable ni desaconsejable, pues hay al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los prejuicios) en EM progresiva.
- **Ciclosporina:** inmunosupresor que provoca una eliminación selectiva de LTh; puede tener algún efecto benéfico en EM progresiva (Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011; Primo, 2003).

11.2. Tratamiento de las exacerbaciones o brotes

La sintomatología del brote, es la expresión de una o varias lesiones, fruto de un proceso inflamatorio localizado en el SNC, y por ello, su tratamiento está enfocado a controlar el proceso inflamatorio, especialmente con corticosteroides u hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (Mayo Clinic, 2017).

- **Corticoesteroides**

Se está estudiando su utilización como tratamiento patogénico de la enfermedad, en forma de pulsos periódicos que podrían disminuir la progresión, el volumen lesional, y la atrofia cerebral; reduciendo la inflamación de los nervios; cabe destacar, que aún se desconoce su efectividad y el mejor régimen de tratamiento que se debe seguir (Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011; Mayo Clinic, 2017).

Se utiliza prednisona oral y metilprednisolona intravenosa, bajo el siguiente esquema: 1-2 g de metilprednisolona vía intravenosa por 3-7 días, continuando con dosis orales de prednisona por 13 días, 200 mg los primeros 4 días, 100 mg los siguientes 4 días y después se va disminuyendo 20 mg diariamente hasta retirar el fármaco (Domínguez, et al., 2012). Los efectos secundarios pueden comprender insomnio, aumento de la presión arterial, cambios de humor y retención de líquidos (Mayo Clinic, 2017)

- **Inmunoglobulinas**

Se han estudiado en pacientes con CIS, en los que se observó una reducción significativa de la probabilidad de presentar EM clínicamente definida (EMCD). En EMRR parece que pueden disminuir la tasa de brotes, sin que modifiquen la progresión de la enfermedad (Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011).

- **Plasmaféresis**

La parte líquida de la sangre (plasma) se retira y se separa de las células sanguíneas; luego las células sanguíneas se mezclan con una solución de proteína (albúmina) y se vuelven a introducir en el cuerpo. El intercambio de plasma puede usarse si los síntomas son nuevos, graves, y no han respondido a los esteroides (Mayo Clinic, 2017).

Este tratamiento no está indicado, excepto en los brotes refractarios a esteroides. El inicio precoz de la plasmaféresis ha demostrado mejoría clínica del brote de EM, tras su aplicación (Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011).

11.3. Tratamiento sintomático

Los síntomas asociados a los brotes de la EM, tienen una importante repercusión en la calidad de vida, y en la capacidad funcional de los pacientes, por lo que es de gran importancia tratar a cada uno de ellos, en la Tabla 27, se muestran los medicamentos utilizados en algunos de estos síntomas.

Tabla 27. Tratamiento sintomático en EM (Esclerosis Múltiple España, 2018; Martínez, et al., 2015).

Síntoma	Medicamentos
Espasticidad	Baclofeno (oral o intratecal) Gabapentina Tizanidina Diazepam Cannabinoides (nabiximols) Toxina botulínica Rizotomía
Fatiga	Amantadina Pemolina Metilfenidato
Dolor	Antiepilépticos Carbamacepina

Tabla 27 (cont.). Tratamiento sintomático en EM (Esclerosis Múltiple España, 2018; Martínez, et al., 2015).

Síntoma	Medicamentos
Dolor	Gabapentina Pregabalina Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) Cirugía (rizotomía)
Disfunción vesical	Anticolinérgicos (oxibutinina y tolterodina) Toxina botulínica Desmopresina Alfa-bloqueantes Tamsulosina Doxazosina
Ataxia y temblor	Isoniacida Carbamacepina Levetiracetam Aminopiridinas/dalfampridine
Depresión	Antidepresivos tricíclicos ISRS (fluoxetina o paroxetina) Terapia cognitivo conductual
Déficit cognitivo	Donepezilo Interferón beta Acetato de glatirámero Rivastigmina y/o memantina

11.4. Tratamiento de rehabilitación o fisioterapia

Su realización es fundamental, dado sus importantes beneficios a nivel físico y psicológico, pues no solamente mejora el estado general del paciente, sino que también previene las complicaciones, y retrasa la evolución de la discapacidad; además ayuda a controlar la debilidad de las piernas y otros problemas de marcha, a menudo asociados con la EM (Mayo Clinic, 2017).

Esta debe ir asociada a un adecuado programa de educación, tanto del paciente como de los familiares; siendo importante adaptar el entorno social y laboral del paciente, para conseguir un desarrollo óptimo de las capacidades, en las distintas etapas de la enfermedad (Martínez, et al., 2015).

11.5. Nuevos terapéuticos

Actualmente existen múltiples tratamientos en distintas fases de ensayos clínicos (Tabla 28), son fármacos de características muy diferentes, con indicaciones aún por

determinar, que próximamente modificarán el tratamiento, y previsiblemente el curso de la enfermedad (Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011).

Tabla 28. Fármacos en distintas fases de ensayos clínicos para el tratamiento de EM
(Arcos, Salinas y Olmedilla, 2011).

Uso previsto	Fármaco	Dosis recomendada
Inmunomodulador	Laquinimod	1 comp. 0.6 mg/24 h VO
	Teriflunamida	Dosis óptima no establecida
	BG12	Dosis óptima no establecida
Inmunosupresor	Alemtuzumab	Administración anual IV
	Rituximab-Ocrelizumab	2 ciclos de 1 g/15 días IV

IV: Intravenosa; VO: Vía Oral.

Así mismo, debido a la complejidad de la EM, y a que las terapias actuales actúan únicamente modulando el proceso inflamatorio, es necesario investigar nuevos abordajes terapéuticos. Uno de ellos es la prevención de la neurodegeneración mediante la promoción de los mecanismos de remielinización axonal (Díaz, 2015).

11.6. Terapias complementarias y alternativas

- **Factores de transferencia**

Los factores de transferencia se usan como terapia complementaria; son moléculas de composición y estructura aminoacídica, obtenidos a partir de células sanguíneas, huevo de gallina o calostro; debido a que tienen propiedades inmunomoduladoras en la respuesta inmunológica, al inducir interferón, propician efectos positivos en la salud humana, principalmente en enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer. Sin embargo, siguen siendo un grupo de moléculas con gran complejidad que falta por caracterizar y optimizar (Sánchez, Sosa & Vásquez, 2010).

- **Acupuntura y medicina tradicional china**

Existen pocos estudios específicos sobre la acupuntura y la EM. Estos han mostrado beneficios menores y a corto plazo. Algunos estudios sugieren que puede generar mejorías en problemas de dolor, problemas de intestinos y vejiga, espasticidad, debilidad, coordinación, hormigueos y problemas de sueño. Sin embargo, también puede producir fatiga, espasticidad y mareos. Existen pocos

estudios bien diseñados para acupuntura y medicina herbal para el tratamiento de la EM, por lo que su uso debe ser bajo precaución (Yang, 2010).

- **Vitamina E**

El posible rol de la radiación solar/ UV y presumiblemente de la vitamina D ha sido estudiado por más de medio siglo, a pesar de las evidencias que vinculan la vitamina D con el riesgo a sufrir EM y la actividad inmunológica, aun se desconoce una dosis apropiada, la cual, en última instancia, puede diferir con base al objetivo a alcanzar (prevención o tratamiento de EM) (Burton, 2010).

- **Cannabis**

El dolor es una característica significativa en la EM; los estudios en animales muestran que los receptores específicos de cannabinoides son importantes en el control del dolor, por lo que varios ensayos han confirmado que los tratamientos a base de cannabis, alivian los dolores neuropáticos vinculados a la EM. Investigaciones demuestran que personas con EM que fuman cannabis presentan una mejoría en la rigidez muscular (espasticidad) y en el dolor; además de reducir la disfunción de la vejiga (Hosking & Zajicek, 2010).

- **Terapias de mente y cuerpo**

Debido a que el estrés psicológico muchas veces juega un rol importante en las enfermedades autoinmunes, las terapias de cuerpo y mente pueden ser de ayuda en el tratamiento de la enfermedad, pues se ha visto una mejoría en el dolor, el equilibrio, la flexibilidad, la energía y la salud mental de los pacientes. Este tipo de terapias incluyen prácticas tales como yoga, hipnosis, meditación, biofeedback, tai chi, visualización de imágenes mentales y Zigong (Klein, 2010).

- **Terapia musical**

La terapia musical es una opción de tratamiento económica y de bajo riesgo que puede ayudar a aliviar algunos de los síntomas vinculados a EM. Aunque no se han llevado a cabo ensayos clínicos rigurosos a gran escala, se ha encontrado que esta terapia tiene un impacto positivo en la mejora de la auto-aceptación, la ansiedad, la depresión y el estrés, entre otros posibles beneficios (Tomaino, 2010).

12. PREVENCIÓN

La prevención de la EM no está dirigida a impedir la aparición de la enfermedad, ya que esta no se puede prevenir, debido a que aún no se conocen las causas exactas que provocan la enfermedad. Por lo cual, la prevención está encaminada, más que nada, en aliviar los síntomas, evitar al máximo las secuelas de brotes y efectos secundarios de los tratamientos. Por ello es muy relevante mantener la capacidad física y movilidad del paciente, como ya se había mencionado anteriormente, mediante diversas técnicas de rehabilitación según sus necesidades. Mantener un estilo de vida saludable, con una alimentación sana y equilibrada; actividad física; y el nulo o bajo consumo de alcohol, cigarro, etc. puede contribuir a la regulación de la propia inmunidad, y al bienestar global, en la Tabla 29, se describen algunos factores que pueden ayudar a prevenir EM (Ascherio, Munger y Lunemann, 2012).

Tabla 29. Factores que pueden ayudar a prevenir EM.

Factores preventivos	
Vitamina D	La teoría de que los bajos niveles de vitamina D están asociados a un mayor riesgo de padecer EM, sugieren que los suplementos de vitamina D podrían ayudar a prevenirla, pero aún faltan estudios de investigación (Multiple Sclerosis Society, 2017; Pescador, et al., 2012).
Fumar	Debido a que la exposición al humo del cigarrillo parece ser un factor de riesgo ambiental clave para la EM, se recomienda no fumar (Ascherio, Munger y Lunemann, 2012; Bertado, et al., 2016; Hedström, et al., 2013).
Peso	Se sabe, que tener sobrepeso (un IMC superior a 25) aumenta al doble las posibilidades de desarrollar EM. Además, la obesidad puede reducir los niveles de vitamina D, por lo que ambos factores pueden estar relacionados (Pescador, et al., 2012; Galve, s.f.).
Ácidos grasos omega 3 en la dieta	El consumo de pescado y suplementos de ácidos grasos omega 3 (ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico, y ácido docosaenoico), en personas con EM, disminuyen la actividad de la enfermedad y el avance hacia la discapacidad; esto puede deberse a los efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega 3 (Galve, s.f.; Mayo Clinic, 2017).
Ejercicio	Hacer ejercicio con regularidad ayuda a mejorar la fuerza, el tono muscular, el equilibrio y la coordinación. Se recomiendan ejercicios leves a moderados a las personas que padecen EM; algunos de ellos son caminatas, elongación, ejercicios aeróbicos de bajo impacto, bicicleta fija, yoga y taichí (Mayo Clinic, 2017).
Estrés	El estrés puede desencadenar o empeorar los signos y síntomas. Para combatirlo, puede ser útil practicar yoga, taichí, masajes, ejercicios de meditación o ejercicios de respiración profunda (Mayo Clinic, 2017).

EM: Esclerosis Múltiple; IMC: Índice de Masa Corporal.

Quizás se está muy lejos de erradicar la EM, pero sin lugar a dudas se está yendo por buen camino. Los investigadores están trabajando en algunas medidas de prevención que podrían ayudar en el futuro, pero mientras tanto, hay cosas que se puede hacer para reducir las posibilidades de desarrollarla. Después de todo, cuidar el cuerpo es una de las mejores maneras de prevenir la enfermedad (Ascherio, Munger y Lunemann, 2012).

13. CASO CLÍNICO

DIAGNÓSTICO ERRÓNEO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

MOTIVO DE CONSULTA

Pacientefemenina de 43 años acude al Centro Universitario de Diagnóstico (CUD) en abril de 2015. Llega refiriendo que en octubre de 2011 presentó un cuadro de pérdida completa de funciones con recuperación paulatina en 6 meses, tras el cual, en su institución pública de salud se le dio el diagnóstico de EM, con tratamiento de IFN β -1a, sin embargo, ella refiere que no encuentra mejoría a molestias recurrentes, como cansancio, visión doble, debilidad muscular, dolor en columna, cabeza, piernas y articulaciones. Al contrario, indica que los dolores van en aumento, por lo que busca una segunda opinión respecto a su padecimiento.

ANAMNESIS

- ANTECEDENTES PERSONALES:
 - Ama de casa, soltera, habitante de Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
 - Exfumadora, fumó durante 16 años seguidos, hace 15 años que lo dejó.
 - Fue hospitalizada dos veces, la primera debido a una laparotomía, tras el estallido del ovario derecho. La segunda por una histerectomía por miomas, como complicaciones, tuvo un paro cardíaco de 30 segundos.
 - Refiere que ha padecido: colitis, prolapso de válvula mitral, congestión de paranasales, migrañas, sangrado en mucosas o piel, hepatitis, herpes, hipertensión arterial, candidiasis, varicela en la infancia, infecciones urinarias a los 34 años y mastopatía fibroquística.
 - En octubre de 2011, cómo ya se había mencionado anteriormente, presentó la pérdida completa de funciones corporales, teniendo una mejoría paulatina con recuperación completa en un lapso de 6 meses, debido a esto, en su institución pública de salud se le diagnosticó con esclerosis múltiple, con tratamiento de IFN β -1a. Un mes antes lo dejó, puesto que no notaba cambios ni mejoras respecto a los dolores corporales.

- Indica tener alergia a picadura de mosquitos.
 - Autoprescripción de paracetamol con indometacina, 3 veces al día (2 pastillas por la mañana, 1 por la tarde y ocasionalmente otra por la noche).
- ANTECEDENTES FAMILIARES:
 - Tía abuela diabética y con cáncer cervicouterino, madre y abuela hipertensas.
- HÁBITOS ALIMENTICIOS:
 - Menciona que consume pocas grasas y azúcares, y ocasionalmente comida chatarra. Sin consumo de carne de puerco.
- MOTIVO DE CONSULTA:
 - Presenta dolor en columna, que va desde el coxis hasta la nuca, además de dolor de cabeza, piernas (tipo punzaciones) y pies (con ardor); con debilidad muscular y sensibilidad en piel; cansancio; confusión; visión doble o nublada, aproximadamente tres veces al día; resequedad en vías respiratorias superiores y vibraciones en oídos y ojos. Problemas para escribir o manejar, debido a inflamación en articulaciones de manos.

SOMATOMETRIA

- Peso:71Kg
- Talla: 1.68 m

SIGNOS VITALES

- Frecuencia cardíaca (FC): 81 LPM
- Presión arterial (PA): 110/80 mmHg

EXPLORACIÓN FÍSICA:

- INSPECCIÓN
 - Presenta una mancha en la muñeca de la mano derecha, de forma amorfa e irregular, de aproximadamente 1 cm, de color rojo (refiere que cambia de color y forma con el tiempo).

- Así mismo, tiene 3 bolitas de 2 cm en la espalda, la pierna izquierda y brazo derecho. Con dolor y movimiento, sin color ni textura.
 - Refiere no tener reflejos.
 - Las rodillas y la mandíbula, truenan y chasquean al movimiento.
- **PALPACIÓN**
 - Presenta inflamación y endurecimiento debajo del costillar derecho, refiere que días anteriores le dolía del lado izquierdo.
 - También indicó dolor al palpar la columna, desde el coxis hasta el cuello.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

Tabla 30. Perfil reumático del 14 de Febrero de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	<5	<10.0 mg/L
FACTOR REUMATOIDE (FR)	70.26	<14 UI/mL
ANTIESTREPTOLISINA (AEL)	52.1	<145 UI/mL

Tabla 31. Resonancia magnética de cráneo con contraste y angioresonancia, del 18 de Febrero de 2015.

Resultados
<p>Se realizaron secuencias potenciadas en T1 en proyección axial y secuencias potenciadas en T2 en proyecciones axiales y coronales. Se realizó secuencia de FLAIR en proyección axial. Se realizó secuencia 3DTOF para vasos arteriales intracraneanos. Posterior a la inyección de material de contraste endovenoso (gadolinio) se realizaron secuencia en T1 en tres proyecciones.</p> <p>En las secuencias potenciadas en T1 las cisternas de la base, cisternas Del Valle Silvano y espacios subaracnoideos en la convexidad se encuentran conservados. El tallo cerebral y los hemisferios cerebelosos no muestran alteraciones en la intensidad de su señal. El cuarto ventrículo de tamaño y situación normal. El tercer ventrículo y ventrículos laterales centrales, simétricos y de tamaño normal.</p> <p>En las secuencias potenciadas en T2 se observa que las estructuras vasculares del polígono de Willis muestran trayectos y contornos de características normales lo que se confirma en la secuencia 3DTOF en donde se puede seguir en todo su trayecto a las cerebrales anteriores, medias y posteriores. Los ángulos pontocerebelosos se muestran libres y los paquetes acústico y facial se muestran conservados. Se aprecian algunas imágenes hiperintensas puntiformes en la sustancia blanca, sobre todo hacia la zona frontal y algunas otras en la región occipital, datos que se confirman en la secuencia de FLAIR.</p> <p>Posteriormente a la inyección de material de contraste endovenoso (gadolinio) se realizaron secuencias en T1 en tres proyecciones y no se observa captación de las imágenes descritas. Se ven deformados los globos oculares por cambios postquirúrgicos y no se ve el cristalino en ellos. Hay cambios inflamatorios en senos paranasales sobre todo en etmoides anterior. Las venas de drenaje están permeables.</p>

Tabla 31 (cont.). Resonancia magnética de cráneo con contraste y angioresonancia, del 18 de Febrero de 2015.

Impresión diagnóstica:
Imágenes hiperintensas puntiformes en la sustancia blanca, yuxtacorticales que sugieren la posibilidad de origen vascular, por la edad de la paciente deberá descartarse vasculitis.

Tabla 32. Bandas oligoclonales IgG, del 3 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
BANDAS OLIGOCLONALES IgG	PATRÓN POLICLONAL EN EL SUERO Y EL LCR	NO SE OBSERVAN BANDAS

Tabla 33. Tasa de síntesis de IgG, del 3 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
TASA DE SÍNTESIS DE IgG EN LCR	-5.0	-9.9 a + 3.3 mg/24 h
ÍNDICE DE IgG EN LCR	0.46	<0.66
ALBÚMINA EN LCR	23.0	8.0 - 42.0 mg/dL
ALBÚMINA EN SUERO	4.4	3.5-4.9 g/dL
IgG EN LCR	3.5	0.8-7.7 mg/dL
IgG EN SUERO	1460	694-1618 mg/dL

Tabla 34. Proteína básica de mielina, del 3 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
PROTEÍNA BÁSICA DE MIELINA (PBM)	<2.0	0-4.0 mcg/L negativo 4.1-6.0 mcg/L débilmente positivo >6.0 mcg/L positivo

Tabla 35. Biometría hemática (BH), del 14 de Marzo de 2015.

ESTUDIÓ	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
LEUCOCITOS	5.5	4.5 - 10.5x10 ³ /uL
LINFOCITOS	28.5	20.5 - 51.1 %
MONOCITOS	6.2	1.7 - 9.3 %
GRANULOCITOS	65.3	42.2 - 75.2 %
# LINFOCITOS	1.6	1.2 - 3.4x10 ³ /uL
# MONOCITOS	0.3	0.1 - 0.6x10 ³ /uL
# GRANULOCITOS	3.6	1.4-6.5x10 ³ /uL
ERITROCITOS	4.25	4.30-5.30x10 ⁶ /uL
HEMOGLOBINA	13.9	12.8-15.8 g/dL

Tabla 35 (cont.). Biometría hemática (BH), del 14 de Marzo de 2015.

ESTUDIÓ	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
HEMATOCRITO	41.2	38.4-47.0 %
VCM	96.9	83.0-100.0 fL
HCM	32.7	28.0-32.0 pg
CHCM	33.8	32.0-34.5 g/dL
ADE	12.1	11.6-13.7 %
PLAQUETAS	282	150. - 450 x10 ³ /uL
VPM	8.1	7.8-11.0 fL

Tabla 36. Química sanguínea de 6 elementos, del 14 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
GLUCOSA	89	74-106 mg/dL
UREA	22	17-55 mg/dL
CREATININA	0.62	0.6-1.2 mg/dL
ÁCIDO ÚRICO	3.49	3.2-8.0 mg/Dl
COLESTEROL TOTAL	200	<200
TRIACILGLICÉRIDOS	125	<150

Tabla 37. Examen general de orina (EGO), del 14 de Marzo de 2015.

EXAMEN	RESULTADO	REFERENCIA	OBSERVACIONES
FÍSICO			
ASPECTO	TURBIO	TRANSPARENTE	
COLOR	AMARILLO	AMARILLO	
QUÍMICO			
GLUCOSA	NEGATIVO	NEGATIVO	
BILIRRUBINA	NEGATIVO	NEGATIVO	
CETONAS	NEGATIVO	NEGATIVO	
DENSIDAD	1.015	1.015-1.025	
SANGRE	NEGATIVO	NEGATIVO	
pH	5.0	5.0-7.0	
PROTEÍNAS	NEGATIVO	NEGATIVO	

Tabla 37 (cont.). Examen general de orina (EGO), del 14 de Marzo de 2015.

EXAMEN	RESULTADO	REFERENCIA	OBSERVACIONES
QUÍMICO			
UROBILINÓGENO	0.2	0.2-1.0 mg/Dl	
NITRITOS	NEGATIVO	NEGATIVO	
LEUCOCITOS	NEGATIVO	NEGATIVO	
SEDIMENTO			
BACTERIAS	BACILOS	NEGATIVO	ESCASAS
CÉLULAS	EPITELIO PLANO	NEGATIVO	ESCASAS
LEUCOCITOS	2-4/ CAMPO	1-2/ CAMPO	
ERITROCITOS	1-2/ CAMPO	1-2/ CAMPO	
CRISTALES	NEGATIVO	NEGATIVO	
OTROS	NEGATIVO	NEGATIVO	

Tabla 38. Coprológico, del 14 de Marzo de 2015.

EXAMEN	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
FÍSICO		
CONSISTENCIA	PASTOSA	BLANDA
COLOR	CAFÉ OSCURO	CAFÉ
MOCO	MODERADO	AUSENTE
SANGRE MACROSCÓPICO	AUSENTE	AUSENTE
RESTOS DE ALIMENTOS	AUSENTE	AUSENTE
QUÍMICO		
pH	9.0	6.5-7.0
SANGRE OCULTA	NEGATIVO	NEGATIVO
AZÚCARES REDUCTORES	NEGATIVO	NEGATIVO
ALMIDÓN	NEGATIVO	NEGATIVO
GRASAS NEUTRAS	AUSENTE	AUSENTE

Tabla 38 (cont.). Coprológico, del 14 de Marzo de 2015.

EXAMEN	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
MICROSCÓPICO		
FIBRAS MUSCULARES	AUSENTE	AUSENTE
FIBRAS VEGETALES	AUSENTE	AUSENTE
LEUCOCITOS	1-3/ CAMPO	0-2/ CAMPO
ERITROCITOS	0-1/ CAMPO	0-1/ CAMPO
ESTRUCTURAS PARASITARIAS	<i>Entamoeba histolytica:</i> abundante <i>Endolimax nana:</i> Moderada	NEGATIVO

Tabla 39. Ac. Anti- Nucleares, del 20 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
AC. ANTI-NUCLEARES	NEGATIVO	POSITIVO >1

Tabla 40. Deshidrogenasa láctica, del 20 de Marzo de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
DESHIDROGENASA LÁCTICA (LDH)	102.3	98-192 UI/L

Tabla 41. Tiempos de coagulación, del 23 de Marzo de 2015.

Tiempos de coagulación	Resultado		Referencia	
TP	13.1	INR 1.00	TESTIGO TP 12.8 s	10.9-14.0 s
TTPa	26.3		TTPa 27.0 s	25.1-34.7 s
Porcentaje de actividad	100 %			>70.0 %

Tabla 42. Potenciales evocados, del 7 de Abril de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL	NORMALES	NORMALES
POTENCIALES EVOCADOS VISUALES	NORMALES	NORMALES
POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE NERVIOS MEDIANO Y TIBIAL	NORMALES	NORMALES

Tabla 43. Perfil hormonal femenino con Ac. Anti-Tiroideos, del 10 de Abril de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	53.76	F. OVULATORIA. 19.18-103.3 mUI/mL F. LÚTEA 1.20-12.86 mUI/mL F. FOLICULAR 2.12-10.89 mUI/mL F. POST-MENOPAUSIA 10.87-58.64 mUI/mL
HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO (FSH)	13.71	F. OVULATORIA 4.54-22.51 mUI/mL F. FOLICULAR 3.85-8.78 mUI/mL F. LÚTEA 1.79-5.79 mUI/mL F. POST-MENOPAUSIA 16.74-113.59 mUI/mL
PROLACTINA EN SUERO	22.45	PREMENOPAUSIA <50 AÑOS 3.34-26.72 ng/mL POST-MENOPAUSIA >50 AÑOS 2.74-19.64 ng/mL
ESTRADIOL EN SUERO (E2)	202.36	F. PERI OVULATORIA 95-433 pg/mL F. FOLICULAR 27-122 pg/mL F. LÚTEA 49-291 pg/mL F. POST-MENOPAUSIA <40 pg/mL
PROGESTERONA EN SUERO	1.44	F. POST-MENOPAUSIA <0.08-078 ng/mL F. LÚTEA 5.16-18.56 ng/mL F. FOLICULAR 0.31-1.52 ng/mL
TESTOSTERONA TOTAL	0.33	<0.75 ng/mL
CORTISOL MATUTINO	10.43	6.7-22.6 mg/dL
HORMONA DEL CRECIMIENTO	0.59	0.01-3.607 ng/mL
HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	2.22	0.34-5.6 mUI/mL
TRIYODOTIRONINA TOTAL (T3-TOTAL)	113.73	64-181 ng/dL
TIROXINA TOTAL (T4-TOTAL)	7.26	5-12.5 mg/dL
CAPTACIÓN TIROIDEA (T.UP)	37.31	32-48.4 %
ÍNDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL)	6.80	4.5-15 mg/dL
YODO PROTEICO	4.70	3.9-7.8 mg/dL
Abs ANTI TIROGLOBULINA	<0.9	<4 UI/mL
Abs ANTI MICROSOMALES	0.33	<9 UI/mL

Tabla 44. Ac. Anti-Mielina, del 29 de Abril de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
AC. ANTI-MIELINA	1.33	<2 MoM

Tabla 45. Perfil de TORCH IgG, del 29 de Abril de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Abs ANTI-TOXOPLASMA IgG	1.15	<7.5 UI/mL
Abs ANTI-RUBEOLA IgG	57.74	<10 UI/mL
Abs ANTI-CITOMEGALOVIRUS IgG	151	<12 UI/MI
Abs ANTI-VIRUS HERPES TIPO I y II IgG	18.90	<0.9 ÍNDICE
Abs ANTI-VIRUS HERPES TIPO II IgG	<0.50	<0.9 ÍNDICE

Tabla 46. Perfil de TORCH IgM, del 03 de Julio de 2015.

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Abs ANTI-TOXOPLASMA IgM	0.20	<0.8 UI/mL
Abs ANTI-RUBEOLA IgM	0.81	<10 UI/mL
Abs ANTI-CITOMEGALOVIRUS IgM	5.0	<18 UI/mL
Abs ANTI-VIRUS HERPES TIPO I y II IgM	<0.50	<0.9 ÍNDICE
Abs ANTI-VIRUS HERPES TIPO II IgM	<0.50	<0.9 ÍNDICE

DISCUSIÓN DEL CASO

Tras la interpretación y el análisis de cada una de las pruebas realizadas a la paciente, en conjunto con los signos y síntomas que presentaba, se descartó el previo diagnóstico de EM que la dependencia de salud pública le había emitido, determinando que el origen de las manifestaciones clínicas podrían estar atribuidas en primer lugar, a una infección crónica por citomegalovirus, rubéola y herpes; aunado a la reacción adversa del consumo de IFN β -1a, que le fue recetado para tratar la supuesta EM que no padecía.

Los signos y síntomas que la paciente presentaba, en primera instancia, ponían en manifiesto una posible EM:

- Dolor en columna (de coxis hasta la nuca)
- Dolor de cabeza, piernas (tipo punzaciones) y pies (con ardor)
- Debilidad muscular
- Sensibilidad en piel

- Cansancio
- Confusión
- Visión doble o nublada
- Resequedad en vías respiratorias superiores
- Vibraciones en oídos y ojos
- Inflamación y dolor en articulaciones de manos

Cabe señalar que, debido a esto, se le mandaron a realizar los diversos estudios que anteriormente se presentaron, los cuales, mediante su interpretación que a continuación se presenta, se logró descartar el diagnóstico de EM.

- Perfil reumático (14 de Febrero de 2015)

De acuerdo a los resultados, solo se encontró alterado el factor reumatoide, el cual es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción cristalizable de la inmunoglobulina G humana, por lo que es un conocido biomarcador de autoinmunidad, se encuentra relacionado con varias enfermedades inflamatorias crónicas, principalmente la artritis reumatoide (70 %) y síndrome de Sjögren (80 %), seguidas de lupus (30 %) y miopatías inflamatorias (25 %); al encontrarse elevado es un indicativo de que la paciente estaba cursando por un proceso inflamatorio que se evidenciaba con el dolor articular de manos (Mendoza, Castro y Jiménez, 2010; Castresana, 2004).

- Resonancia magnética de cráneo con contraste y angioresonancia (18 de Febrero de 2015).

En la resonancia magnética se esperaba encontrar zonas lesionadas o con placa, en forma ovoide, que demostrarán una evidencia de diseminación en el tiempo (DIT) y en el espacio (DIS), no obstante las secuencias potenciadas en T1 y con gadolinio, no revelaron anomalías visuales, mientras que en T2 se observaron solamente algunas imágenes hiperintensas puntiformes en la sustancia blanca yuxtacorticales; estas imágenes son un hallazgo muy frecuente que puede ser atribuido a la edad de la paciente, algunas veces sugiere la posibilidad de origen vascular, pudiéndose tratar de una vasculitis, cabe señalar, que por lo regular cuando existe este tipo de patología se encuentran a la par, inflamación y restos de sangrado periférico o en ganglios basales, dependiendo del origen, en el caso de la

paciente no había evidencia de sangrado ni inflamación en dichas zonas, por lo que se descarta una vasculitis (Medrano, et al., 2011).

- Bandas oligoclonales IgG (3 de Marzo de 2015).

Las BOG al presentar un patrón policlonal (ausencia de bandas) en el suero como en el LCR, demuestran que no existe una síntesis de IgG en ambos líquidos, por lo que se puede decir que la paciente no está presentando una respuesta humoral en el SNC, que sea indicativo de un proceso inmunológico activo dentro de este (Cabrera y González, 2010; Tintoré y Díaz, 2005; Resino, 2011).

- Tasa de síntesis de IgG (3 de Marzo de 2015).

Los analitos evaluados en la tasa de síntesis de IgG en el LCR, resultaron dentro de los valores normales de referencia, lo que concuerda con la ausencia de las BOG dentro de dicho líquido, lo que indica la ausencia de una respuesta humoral en el SNC, y una buena función de la BHE, descartando así una lesión en esta (Tintoré y Díaz, 2005).

- Proteína básica de mielina (3 de Marzo de 2015).

La PBM se encuentra en una concentración normal, demostrando que la degradación de la mielina está ocurriendo de forma normal, descartando una desmielinización activa, que se puede presentar en la fase aguda o en el curso de una enfermedad desmielinizante del SNC (EM es la más frecuente) (InfoBioquímica, s.f.).

- Biometría hemática (BH) (14 de Marzo de 2015).

En la línea celular blanca (leucocitos), así como en las plaquetas, no manifestaron alteraciones en su concentración, lo que indica que la paciente no se encontraba cursando con un proceso inmunológico en el momento de la toma de muestra, en el caso de la línea celular roja (eritrocitos), la hemoglobina y el hematocrito, presentaron valores normales, así como el VCM y el CHCM, cabe señalar que la concentración de eritrocitos se encontró disminuida y el HCM aumentado, lo anterior es indicativo de una anemia normocítica con hipercromía, es decir que los glóbulos rojos son de tamaño normal, pero al haber un número bajo de ellos su concentración de hemoglobina aumenta para poder compensar dicha anemia, la

cual, puede ser atribuida a una pérdida repentina de sangre así como a enfermedades prolongadas y al consumo de medicamentos, en el caso de la paciente, se encontraba en tratamiento con IFN β -1a, dicho fármaco es una glucoproteína dotada de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas, pero entre sus principales reacciones adversas se encuentra la anemia (MedlinePlus, 2016; AEM, 2008). Esta podría estar propiciando algunos signos y síntomas en la paciente, como el cansancio y la debilidad muscular.

- Química sanguínea de 6 elementos (14 de Marzo de 2015).

Cinco de los 6 analíticos cuantificados en la química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y triacilglicéridos), resultaron con valores normales, cabe señalar que el colesterol total resultó justo en el límite superior, lo que indica que el metabolismo básico de la paciente se encuentra funcionando correctamente, pero su dieta no es tan adecuada como ella lo indica, lo que se evidencia por el alto índice de colesterol total.

- Examen general de orina (EGO) (14 de Marzo de 2015).

En el análisis físico, el aspecto se encontró turbio, cabe señalar que al revisar el sedimento se encontraron escasas bacterias y células epiteliales planas, así como de 2-4 leucocitos por campo, dichas alteraciones se pueden atribuir a una mala toma de muestra o al inicio de una ligera infección, esta última es menos probable ya que en la BH no había evidencia aún de alguna alteración en las células blancas que pudiera atribuirse a una infección. Así mismo, en el análisis químico, no se encontraron anormalidades que pudieran indicar una afectación en la capacidad para filtrar la sangre por medio del riñón, lo que también puede ser correlacionado con los valores normales de creatinina y urea, obtenidos en la química sanguínea anteriormente analizada.

- Coprológico (14 de Marzo de 2015).

En el examen físico se encontró moco moderado, mientras que en el examen químico se tuvo un pH de 9, ambos hallazgos se pueden atribuir a la presencia de *Entamoeba histolytica* en forma abundante y *Endolimax nana* moderada, encontradas en el examen microscópico. Dichos microorganismo son parásitos, en

el caso del primero, suele producir infecciones intestinales frecuente en adultos jóvenes, en la mayoría de los casos es asintomática (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [INSHT], 2015) tal como es el caso de la paciente; en cuanto al segundo parasito, este no es considerado patógeno para el humano, ya que habita de forma normal y casi exclusivamente el intestino (Gomila, et al., 2011), por lo que no implica un riesgo para la paciente.

- Abs Anti-Nucleares (20 de Marzo de 2015).

Los ANA son Ab dirigidos contra el material genético de las células (DNA), estos se encuentran elevados en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso activo (90 %), esclerosis sistémica Progresiva (80 %), síndrome de Sjögren (70 %), artritis reumatoide (30 %) y otras inmunopatías. En la paciente fueron negativos por lo que se descarta LES y artritis reumatoide (Castresana, 2004).

- Deshidrogenasa Láctica (20 de Marzo de 2015).

La deshidrogenasa láctica (DHL) al ser una proteína que ayuda a producir energía en el cuerpo y al encontrarse en muchos tejidos, permite verificar daño tisular en diferentes órganos, en este caso, el resultado entro en los valores normales, indicando que no hay daño tisular a nivel de tejidos (MedlinePlus, 2018).

- Tiempos de Coagulación (23 de Marzo de 2015).

Los tiempos de coagulación se encontraron normales, lo que indica que los factores de coagulación que participan en las dos vías de coagulación, intrínseca (TTPa) y extrínseca (TP), se encuentran funcionando de forma correcta, lo que a su vez demuestra una buena y correcta síntesis de estos por parte del hígado (López, 2016).

- Potenciales evocados (7 de Abril de 2015).

Los PE (auditivos, visuales y somatosensoriales) evaluados en la paciente, no presentaron anomalías, lo que demuestra una buena velocidad de conducción de las fibras nerviosas del SNC (potenciales eléctricos), permitiendo distinguir que no hay una afectación desmielinizante axonal (Rodríguez, 2012; Tintoré y Díaz, 2005).

- Perfil Hormonal Femenino con Ac. Anti-Tiroideos (10 de Abril de 2015).

Tomando en cuenta que la paciente se encontraba en fase ovulatoria cuando se realizó la prueba, los valores obtenidos en este estudio se encontraron normales con respecto a la fase en la que se encontraba, lo que indica un buen funcionamiento y síntesis de hormonas por parte de los ovarios. En el caso de las hormonas tiroideas y los anticuerpos anti-Tiroideo, también se encontraron dentro de los valores normales lo que demuestra que la tiroides no se encuentra cursando con alguna patología de tipo autoinmune u hormonal (Tortora y Derrickson, 2015).

- Ab Anti-Mielina (29 de Abril de 2015).

Los Ab anti-Mielina (anti-GMO-PBM) resultaron por debajo del valor de referencia, lo cual indica que no hay una producción de autoanticuerpos contra la mielina que pudieran estar generando un daño a nivel celular, esto también coincide con los resultados obtenidos en las diferentes pruebas paraclínicas para el diagnóstico de EM previamente analizadas (Lalive, et al., 2006; Gabilondo, Sainz y Graus, 2010; Nakashima, 2018; Zhou, et al., 2006).

- Perfil de TORCH IgG (29 de abril de 2015).

Se realizó la cuantificación de Abs IgG para Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes tipo I y II, teniendo como resultados, títulos que sobrepasaron los valores de referencia en el caso de rubéola, citomegalovirus y herpes, cabe señalar que la elevación de los Ab IgGs no indican una infección activa, sino un previo contacto con el patógeno, lo que sugiere una antigua infección con dichos patógenos (Honigmann, 2018).

- Perfil de TORCH IgM (03 de Julio de 2015).

Los títulos de la cuantificación de Abs IgM para Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes tipo I y II, resultaron dentro de los valores normales de referencia, lo que indica que la paciente no estaba cursando con una infección activa, ya que la IgM es el principal anticuerpo que se forma en las primeras horas tras el contacto con un agente patógeno (Honigmann, 2018).

Tras el análisis de cada una de las pruebas paraclínicas realizadas para el diagnóstico de EM, al correlacionar los resultados obtenidos en la resonancia magnética, las BOG, los índices de síntesis de IgG, los PE y los Abs anti-GMO-PBM, indican que la paciente no está cursando por un brote de EM, ni por dicha enfermedad, ya que a pesar de los signos y síntomas, ninguno de los parámetros señalados demuestran evidencia de diseminación en el espacio y tiempo, por lo cual, no cumplen con los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM, descartando rotundamente dicha enfermedad (Thompson, 2018).

Tomando en cuenta que en el caso del citomegalovirus y del herpes, los títulos de anticuerpos IgG era diez veces mayor al valor de referencia, y el de rubéola, 5 veces mayor, dichos virus en conjunto podría haber desencadenado algunos signos y síntomas neurológicos en la paciente en 2011, que hicieron sospechar en un principio de la patología de EM, ya que en el caso del citomegalovirus y el herpes, suelen afectar el SNC en pacientes con alguna inmunosupresión (Jaramillo, 2005), estado que pudo haber cursado la paciente en el momento del cuadro clínico en 2011; así pues, tras el presuntivo diagnóstico de EM, se le dio como tratamiento IFN β -1a, el cual entre sus principales efectos adversos son artralgia, mialgias, anemia, entre otros (AEM, 2008), los cuales coinciden parcialmente con los signos y síntomas que la paciente presentaba, por lo que se podrían correlacionar con estos, puesto que no se encontraron aparentemente evidencias de otra posible patología.

Posterior al estudio del caso la paciente, se designó al médico correspondiente en el CUD, el cual le prescribió un tratamiento de biofactor (factor de transferencia) con vitamina C, para estimular y regular su SI, ayudando a mejorar el proceso inflamatorio que presentaba (Vicuña, 2006); además se le dieron terapias alternativas como acupuntura y masajes de relajación, para mejorar los dolores articulares y musculares (Mayo Clinic, 2017).

14. CONCLUSIONES

Se conoció de forma general, la anatomía y fisiología del SN, así como del SI, implicado en la EM.

Se conocieron y comprendieron las generalidades de la EM, así como su importancia de proponer un algoritmo de diagnóstico; además de documentar la información más actual presente en diversas fuentes de información, acerca del diagnóstico, tratamiento y prevención de dicha enfermedad.

Se estableció mediante una revisión bibliohemerográfica actualizada, que abarcó del año 2000 al 2018, y el análisis de un caso clínico, que la relación entre la detección de Abs séricos anti-GMO, anti-PBM y el desarrollo de la EM aún no es completamente segura, ya que a pesar de que en algunos estudios, sí se ha encontrado una relación positiva, la sensibilidad y especificidad de dichos marcadores no es aún la adecuada, por lo que su utilización debe ser complementaria a la evaluación del paciente con los criterios de McDonald 2010 y 2017. Proponiendo así, que ambos anticuerpos sean estudiados con mayor profundidad, para que puedan ser incluidos como pruebas adicionales en el diagnóstico de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Abdikarim, A. & Bilgen, B. (2016). An Evidence-Based Review of Pain Management in Acute Myocardial Infarction. *J. Cardiol. Clin. Res.*, 4(4), 1067-1077. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2L7gg1z>
- Agencia Europea de Medicamentos [AEM]. (2008). *Anexo 1:Ficha técnica o resumen de las características del producto Rebif 22*. En Agencia Europea de Medicamentos. [En línea]. Obtenido en octubre de 2018 de: <https://bit.ly/2ITQH0X>
- Aguilar, M. J.E. (2011). *La estructura del sistema nervioso*. México: Asociación Oaxaqueña de Psicología.
- Airas, L. (2015). Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 132, 62-70. En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2x6uRlo>
- Antolín, L. Irene (2015). *Factores de riesgo en el inicio y desarrollo de la Esclerosis Múltiple*. Tesis de grado. Universidad de Valladolid. Escuela Universitaria de Enfermería "Dr. Dacio Crespo", España. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2xb7TcN>
- Alexey A., Belogurov Jr., Kurkova, N. I., et al. (2008). Recognition and Degradation of Myelin Basic Protein Peptides by Serum Autoantibodies: Novel Biomarker for Multiple Sclerosis. *J Immunol*, 180(2), 1258-1267. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2FmvPhV>
- Arcos, S. C., Salinas, V. F. T. & Olmedilla, G. M. N. (2011). Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. *Sanid. mil.*, 67(2), 108-114. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WQerNv>
- Ascherio, A., Munger, K. L. & Lünemann, J. D. (2012). The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 8(11), 602-612.
- Asociación Española De Esclerosis Múltiple. (2017). *Tipos de Esclerosis Múltiple*. En AEDEM-COCEMFE. [En línea]. Obtenido en diciembre de 2017 de: <https://bit.ly/2L8aAUG>
- Balicevic, B. I. & Robles, G. A. (2006). *Esclerosis múltiple*. Barcelona, España: Universidad de Barcelona.
- Bártulos, I. M., Marzo, S. M. E., Estrella, R. L. A., et al. (2015). Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología*, 30 (9), 552-560. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2x0PvDF>
- Berger, T., Rubner, P., Schautzer, F., et al. (2003). Antimyelina antibodies as apredictor of clinically definite múltiples sclerosis after a first demyelinating event. *New Engl J Med.*, 349,139-45. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WVt1TO>
- Bermejo, P. E., Oreja, G. C., & Díez T. E. (2010). Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment. *Neurología*, 50(2), 101-108.
- Bertado, C. B., Villamil, O. L., Carrera, P. R., et al. (2016). Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 54(2), 186-190. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2N7cDuJ>
- Betancourt, L. M., Cordero, E. A., Peña, S. M., et al. (2016). Cuantificación de la inmunoglobulina G y la albúmina en el líquido cefalorraquídeo mediante las modificaciones de las técnicas para otros fluidosa biológicos. *Rev Cubana Neurol Neurocir.*, 6(1),9-16. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2Kul3cr>

- Burton, J. (2010). La vitamina D y la EM. *MS in focus*, 15(1), 10-11. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2N8TNDA>
- Cabrera, L. S. & González, J. C. (2010). *Comportamiento del resultado de las Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo en Pacientes con esclerosis múltiple del Hospital Militar Central*. Tesis de especialidad. Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Colombia. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2N8TQ2e>
- Cañas, C. A. (2011). Autoinmunidad y autoinflamación. *Acta Médica Colombiana*, 36(2), 78-84. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2lt8Kw4>
- Carnero, C. Edgar (2012). Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neurol Arg.*, 4(1), 102-104. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2XZmMe7>
- Castresana, C. (2004). La interpretación del laboratorio clínico en reumatología. *Rev. Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 61(566), 33-39. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2IYYKcU>
- Chu, L. A., Cuenca, B. S., & López, B. M. (2015). *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso*. Machala, Ecuador: Universidad Técnica de Machala.
- Clínica D.A.M. (2011). *Proteína básica de mielina en LCR*. En Clínica D.A.M. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <https://bit.ly/2ITGtha>
- Clínica Universidad de Navarra (2015). *Signo de Lhermitte*. En Diccionario médico, Clínica Universidad de Navarra. [En línea]. Obtenido en octubre de 2017 de: <https://bit.ly/2WUpKEq>
- Comunicación Social, IMSS. (2017). *Combate el IMSS Esclerosis Múltiple en Jóvenes*. En Secretaría de Salud Pública, IMSS. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <https://bit.ly/2XsD2qY>
- Correale, J., Villa, A. M., & Garcea, O. (2011). *Neuroinmunología clínica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- Covo, T. P. (2015). Introducción a la historia de la Esclerosis Múltiple. *Acta Neurol Colomb*, 31(1), 119-124.
- Decard, C. A., Franke, B. F., Grummel, C., et al. (2010). Serum antibodies to conformational and linear epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are not elevated in the preclinical phase of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16 (10), 1189-1192.
- Delves, P. J., Martín, S. J., Burton, D. R., & Roitt I. M. (2015). *Roitt Inmunología fundamentos*. (12a ed). México: Médica Panamericana. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2lvRrux>
- DGCS, UNAM. (2017). *En México aumenta la incidencia de esclerosis múltiple*. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <https://bit.ly/2qvB1uw>
- Díaz, A., Guevara, J., Espinosa, B., et al. (2012). La inflamación como un factor clave para desencadenar la neurodegeneración. *Mensaje Bioquímico*, 36(1), 127-137. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2MWosEf>
- Díaz, L. M. Rocío (2015). *Nuevas terapias en esclerosis múltiple: la remielinización como nueva estrategia terapéutica*. Tesis de grado. Universidad Complutense, España. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2x7blp6>
- Domínguez, M. R., Morales, E. M., Rossiere, E. N. L., et al. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*, 55 (5), 26-35. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2rgovvW>

- E. T. Lim, T. Berger, M. Reindl, et al. (2005). Anti-myelin antibodies do not allow earlier diagnosis of multiple sclerosis. *SAGE*, 11(4), 492-494. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2XZsCMI>
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 268-77.
- Esclerosis Múltiple España. (2018). *Tratamientos de la Esclerosis Múltiple*. En Esclerosis Múltiple España. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <https://bit.ly/2IJuhmj>
- Espiño, M., Villar, L. M., & Álvarez, J.C. (2010). Estudio de líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple. En P. Villoslada (Ed.). *Esclerosis Múltiple* (pp. 263 - 274). Barcelona, España: Marge Médica Books. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2XqvPI2>
- Fernández, P. Lidia. (2018). *Biomarcadores predictivos en esclerosis múltiple*. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, España.
- Fiorentino, G. S., Gutiérrez, F. M. F., Rueda, A. N. S., et al. (1994), *La Inmunología en el Diagnóstico Clínico*. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2FIZVID>
- Flores, A. L. J., Gabriel, O. G., Pacheco, M. F.P., et al. (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Invest. Clin.* 56(2), 201-214. En línea. Disponible en: <https://bit.ly/2FxRyUv>
- Gabilondo, I., Saiz, A. & Graus, F. (2010). *Anticuerpos y esclerosis múltiple*. En P. Villoslada (Ed.). *Esclerosis Múltiple* (pp. 101 - 114). Barcelona, España: Marge Médica Books. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2MUP20g>
- Galve, G. Pilar (s.f.). *Esclerosis Múltiple*. España: Universidad de Zaragoza. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2RsTZw3>
- Garcea, Orlando (2010). Esclerosis múltiple: consideraciones sobre su diagnóstico. *Neurol Arg.*, 2, 102-108. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2Y208BO>
- Gentili, P. (2018). *Autoanticuerpos en Neurología: Uso Clínico*. En Fares Taie, Instituto de Análisis. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <https://bit.ly/2L2yUYa>
- Gómez, A. Luis F. (2011). Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple. Una revisión desde Charcot hasta los nuevos criterios de McDonald. *Medicina UPD*, 30(1), 76-83. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2Jd1i9t>
- Gómez, G. B. & Escobar, A. (2006). Estrés y sistema inmune. *Rev. Méx. Neuroci.*, 7(1), 30-38. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/31Gf4bj>
- Gomila S. B., Toledo, N. R., & Esteban, S. J. G. (2011). Amebas intestinales no patógenas: una visión clinicoanalítica, *EnfermInfeccMicrobiol Clin.* 29(3), 20-28. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/31BUOHA>
- González, F. (2012). *¿Se están produciendo cambios en la epidemiología de la Esclerosis Múltiple?* En EM y Acción, Novartis Farmacéutica S. A. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <https://bit.ly/2Ksmx8i>
- Goodin, D. S. (2012). The genetic and environmental bases of complex human-disease: extending the utility of twin-studies. *PLoS ONE* 7(12), e47875. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WVvp8a>
- Guarnizo, Á., Bermúdez, S., Torres, Ó., et al. (2016). Diagnóstico y evaluación de la esclerosis múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e

informar. Conceptos actuales. *Rev. Colomb. Radiol.* 27(4),4543-4555. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WUxUI2>

- Guerrero, L. A. (2009). Charcot: historia de un descubrimiento. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 11, 11-17. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2ZuNzze>
- Gutiérrez, H. J. A., Yamazaki, N. M. A., & Huerta, L. J. G. (2006). Presentación de antígeno. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 15(3), 90-93. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2Rtd8OG>
- Häggström, Mikael. (2016). *Symptoms of multiple sclerosis* [Image]. Disponible en: <https://bit.ly/2ZAnb78>
- Harbo, H. F., Oro R. & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(4), 237-248.
- Hedström, A. K., Hillert, J., Olsson, T., et al. (2013). Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol*, 28(11), 867-74.
- Honigmann, de B. E. (2018). *Fundamentos de inmunología básica y su correlación clínica*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Hosking, R. & Zajicek, J. (2010). Cannabis y la EM. *MS in focus*, 15(1), 14-15. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2N8TNDA>
- InfoBioquímica (s.f.). *Proteína básica de mielina*. En InfoBioquímica. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <https://bit.ly/2Ku4HBY>
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (2015). *Entamoeba histolytica*. En BDataBio. [En línea]. Obtenido en septiembre de 2018 de: <https://bit.ly/2PgEpBG>
- Ira, F. Stuart. (14 ed) (2016). *Fisiología Humana*. México: McGraw-Hill. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WVnZSh>
- Izquierdo, G. & Ruiz, P. J. L. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol.*, 36, 145-52.
- J. K. Swanton, K. Fernando, C.M. Dalton, et al. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(7), 830-833. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2KZEsTi>
- J. K. Swanton, A. Rovira, M. Tintore, et al. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*, 6(8), 677-686. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2L4qfo7>
- J, Santiago. (2016). *Lo que debes saber sobre la resonancia magnética en la EM*. [Mensaje en un Blog]. Recuperado de: <https://bit.ly/2FmOb2k>
- Jaramillo, R. G., Novak, I. S., Ortega, M. M. G., et al. (2005). Neurotropismo del citomegalovirus. *Rev. Mex. Neuroci.*, 6(5), 399-410. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WVSc41>
- Jarmi, V., de Elías, R., Kiener, O., et al. (2015). Bandas oligoclonales: aporte e interpretación en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 49(2), 257-265. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2WSabbx>
- Khare, P., Challa, D. K., Devanaboyina, S. C., et al. (2018). Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific antibodies from multiple sclerosis

patients exacerbate disease in a humanized mouse model. *Journal of Autoimmunity*, 86, 104-115.

- Klein, E. L. (2010). Yoga y otras terapias de mente y cuerpo, y la EM. *MS in focus*, 15(1), 16-17. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2N8TNDA>
- Kremenutzky, M. (2000). La historia natural de la esclerosis múltiple. *Neurol.*, 30, 967-972. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2I32hFL>
- Lalive, P., Menge, T., Delarasse, C., et al. (2006). Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(7), 2280-2285. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2x6YXp2>
- León, R.M., Alvarado, B. A., De Armas, G. J., et al. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay* 5(1), 47-62. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2Flq9F9>
- Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., et al. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 67 (6), 824–830.
- López, L. A. P. & Hurgado, G. H. (1993). La célula de Schwann. *Biomédica*, 13(4), 207-217. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2u88AQ9>
- López, S.N. (2016). Pruebas de coagulación. *Acta Pediatr Mex.*37(4), 241-245. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2oWFN1f>
- Lyncet, M. D. & Barragán, P. E. (2006). Esclerosis múltiple en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex.*, 63, 40-46. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2ZBngz4>
- Madrigal, M. Ana (s.f.) *La Esclerosis Múltiple*. En Observatorio de la Discapacidad Instituto de Migraciones y Servicios Sociales. [En línea]. Obtenido en febrero de 2018 de: <https://bit.ly/2RsV3A3>
- Marnett, G., Cossu, D., Cocco, E., et al. (2014). Epstein–Barr virus and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis peptides are cross recognized by anti-myelin basic protein antibodies in multiple sclerosis patients. *Neuroimmunology*, 270(1-2), 51-55.
- Marieb, E. N. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. España: Pearson educación.
- Martínez, A. M. C., Ramos, C. O., Luna, C. I. M., et al. (2015a). Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *Medicina de familia, Semergen*, 41(5), 239-292. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2XqwyZM>
- Martínez, A. M. C., Ramos, C. O., Luna, C. I. M., et al. (2015b). Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*, 41(6), 324-328. [En línea]. Disponible en: <https://bit.ly/2lqRFmy>
- Mayo Clinic. (2017). *Esclerosis múltiple, diagnóstico y tratamiento*. En Mayo Foundation for Medical Education and Research. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <https://mayoclinic.org/31BXchw>
- Maysaa, N. A., Abduladheem, Y. A. & Sarmad, A. A., (2014). Assessment of anti-MOG in serum from patients of multiple sclerosis. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, 3(1), 7-10.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 50, 121-127
- MedlinePlus (2015). *Esclerosis Múltiple*. En MedlinePlus. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <https://bit.ly/2In168M>

- MedlinePlus (2016). *Inyección subcutánea de Interferón B-1a*. En MedlinePlus. [En línea]. Obtenido en septiembre de 2018 de: <https://bit.ly/2NdZxML>
- MedlinePlus (2017a). *Embolia pulmonar*. En MedlinePlus. [En línea]. Obtenido en febrero de 2018 de: <http://bit.ly/2MXWckx>
- MedlinePlus (2017b). *Esclerosis múltiple (diagnóstico)* [Image]. Obtenido de: <http://bit.ly/2KZbL9b>
- MedlinePlus (2018). *Examen de deshidrogenasa láctica*. En MedlinePlus. [En línea]. Obtenido en octubre de 2018 de: <http://bit.ly/2KprDf>
- Medrano, M. S., Cuadrado, B. M., García, F. D., et al. (2011). Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica. *Radiología*, 54(4), 321-335.
- Méndez, S. L. S. (2005). *Esclerosis múltiple: un problema neuroinmunología*. Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias Básicas.
- Mendibe, M. (2005). *¿Está aumentado la incidencia de la Esclerosis Múltiple en el mundo?* En Esclerosis Múltiple EUSKADI. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <http://bit.ly/2ZBot1Y>
- Mendoza, C. U., Castro, Z. E., & Jiménez, B.T.(2010). Factor reumatoideo: Asociación con marcadores de respuesta inflamatoria. *Revista Médica Electrónica*, 32(1), 1684-1824. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2x2VcRh>
- Merck. (2018). *Pares craneales* [Image]. Obtenido de: <https://mrkmnls.co/2WS60fJ>
- Ministerio de Salud (2010). *Guía Clínica Esclerosis Múltiple*. Santiago, Chile: Gobierno de Chile, Serie Guías Clínicas Minsal. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2Ku5WB8>
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., et al. (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832-2838. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2XsGVfy>
- Multiple Sclerosis Society. (2017). *Vitamin D*. En Multiple Sclerosis Society. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <http://bit.ly/2L1IKcJ>
- Nakashima, I. (2018). Is MOG-IgG another biomarker for neuromyelitis optica? *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(1), 811-817. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2IU9nOd>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2016). *Mielitis transversa*. En NINDS. [En línea]. Obtenido en febrero de 2018 de: <http://bit.ly/2ZARrPy>
- Nieto, A., Anguiano, O. & Ordoñez, G. (2013). Bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. *Arch Neurocienc*, 18(4), 194-200. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2xbbpUx>
- Oheninger, G. C. (2004). *Esclerosis múltiple. Nuevos conceptos etiopatogénicos*. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos. Montevideo: ARENA.
- Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud. (2008). *Trastornos neurológicos: un serio desafío para la salud pública en las Américas y en todo el mundo*. En Pan American Health Organization, OMS & OPS. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <http://bit.ly/2WRHY4r>
- Özcam M.E., İnce, B., Bingöl, A., et al. (2014). Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 1715-1719.

- Pérez, J. C. J., & Gómez, A. D. (2012). *Hematología: La sangre y sus enfermedades*. (3a ed) México: McGraw-Hill Interamericana.
- Pérez, N. Ivan & Aguirre, E. Ana N. (2015). Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. *Arch Neurocién*, 20 (1), 60-64. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2x7dXTW>
- Pérez, R. M. (2006). Procesamiento y presentación de antígeno por moléculas MHC clase I y clase II. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 44 (2), 7-10. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2IUUETk>
- Pescador, A. M., Hernández, P. M. A., Arnau, S. A., et al. (2012). El rol de la vitamina D en la esclerosis múltiple. *Rev. Española de Esclerosis Múltiple*, 23, 5-11.
- Polman, C. H., Reingold, S.C., Banwell, B., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2),292-302.
- Ponce, M. Tomas. (2012). *Fundamentos psicopedagógicos*. México: Red Tercer Milenio.
- Porras, B. M., Núñez, O. L., Plascencia, A. N. I., et al. (2007). Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci.*, 8(1), 57-66. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2RvcdNG>
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L. et al. (1983). New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis. *Guidelines for research protocols*, 13, 227-231.
- Primo, T. (2003). Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*, 2(2), 39-42. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2KtSWeA>
- Ramanathan, S., Sato, S., Matsushita, T., et al. (2016). The Low Frequency of Antibodies to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Japanese Opticospinal Multiple Sclerosis. *Neurology*, 86(16), 384-398. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2WOpqC5>
- Real Academia Española (2014). *Diccionario de la lengua española*. En Real Academia Española. [En línea]. Obtenido en enero de 2018 de: <http://bit.ly/2FjXYq4>
- Resino, S. (2011). *Reacciones de precipitación (II): electroforesis*. En Epidemiología Molecular en Enfermedades Infecciosas. [En línea]. Obtenido en marzo de 2018 de: <http://bit.ly/2MYqzrd>
- Rivera V. M. (2008) Esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Rev Española de Esclerosis Múltiple*, 9, 17-23. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2L1bSkw>
- Rodríguez, M. F. J. (2012). Esclerosis múltiple; una enfermedad degenerativa. *Universidad de Salamanca*, 4, 239-258. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2WUGqvf>
- Rodríguez, R. A. (2009). Estudio de casos y controles sobre la influencia del hábito tabáquico en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 24(3),177--180. [En línea]. Disponible en:<http://bit.ly/2FkK4E4>
- Rosso, G. (2008). *Estudio molecular y morfométrico en sistema nervioso periférico proveniente de pacientes portadores de la neuropatía de origen genético Charcot-Marie-Tooth*. Tesis de grado. Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Uruguay. [En línea]. Obtenido en octubre de 2017 de: <http://bit.ly/31Gxd8K>

- Rowan, C. (2002). *Esclerosis Múltiple: Esperanza en la Investigación*. En Office of Communications and Public Liaison, NINDS. [En línea]. Obtenido en octubre de 2017 de: <http://bit.ly/2Roppni>
- Rubio J. Ana. (2002). *Inmunogenética de la esclerosis múltiple: Estudios de asociación y ligamento en la población española*. Tesis de doctorado. Universidad Complutense de Madrid, España. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2lsjdrK>
- Saladín, K. S. (2012). *Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Salinas, C. M. C. (2017). *La inmunología en la salud y la enfermedad*. (2ed). México: Médica Panamericana.
- San Román, J.A., Soler, F. R., Rodríguez, G. E. et al. (2006). Conocimientos básicos necesarios para realizar resonancia magnetica en cardiología. *Rev. Esp. Cardiol.*, 6(E), 7-14. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2ltdAJK>
- Sánchez, M. J. Luis (2003). Criterios diagnósticos en esclerosis múltiple. *Acta Neurol Colomb*, 19, 96-101. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2KZ1WrA>
- Sánchez, G. D. J., Sosa, L. C. A., & Vásquez, M. I. (2010). Factores de transferencia en la terapéutica medica. *Med. Clin (Barc)*, 137(6), 273-277. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2WTRT9N>
- Schumacher, G., Beebe, G., Kibler, R., et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis . *Ann NY Aca Sci*, 122, 552-568.
- Sharif, K., Watad, A., Coplan, L., et al. (2018). The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmunity Reviews*, 17(10), 967-983. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2Y26aCs>
- Silva, S., Fabro, G., Defendi, M.J., et al. (2013). *Disculpe... ¿Cómo dice? El abc del Sistema nervioso*. Córdoba, Argentina: Escuela Normal Superior Maestros Argentinos.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
- Talavera, H. C., Flores, A. M., Macías M. N., et al. (2013). Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. *Neurología Arg.*, 5(4), 227-292. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2L2311T>
- Thompson, A., Banwell, B., Barkhof, F., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173.
- Tintoré, M. & Díaz S. M. (2005). *Monografías en Esclerosis Múltiple: Esclerosis Múltiple en Estadios Iniciales*. Madrid, España: Acción Médica. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2LaUNF1>
- Tomaino, C. M. (2010). Terapia musical y EM. *MS in focus*, 15(1), 18-19. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2lsJnul>
- Tortora, G. J. & Derrickson, B. (15 ed). (2018). *Principios de anatomía y fisiología*. México: Médica Panamericana. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2IWRMVR>
- Universidad Católica de Chile (s.f.) *Manual de patología general*. En P. Universidad Católica de Chile. [En línea]. Obtenido en febrero de 2018 de: <http://bit.ly/2MXNNxC>

- Vega, R. G. B. (2009). Anticuerpos. *Rev Fac Med UNAM*, 52(1), 41-42. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2Rnxvg1>
- Vicuña, F. Herbert. (2006). Informe bibliográfico sobre el Factor de Transferencia. Ecuador: BioMaxima S.A. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2WWyPMP>
- Wang, H., Munger, K., Reindl, M., et al. (2008). Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults. *Neurology*, 71(15), 1142-1146. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2XoU8Ge>
- X. Montalban, M. Tintore, J. K. Swanton, et al. (2010). MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74(5), 427–434. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2FkKomg>
- Xu, Y., Zhang, Y., Liu, C. Y., et al. (2012). Serum antibodies to 25 myelin oligodendrocyte glycoprotein epitopes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: clinical value for diagnosis and disease activity. *Chinese Medical Journal*, 125(18), 3207-3210.
- Yang, M. D. J. (2010). La acupuntura y la medicina tradicional china para la EM. *MS in focus*, 15(1), 7-9. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2lsJnuI>
- Zhou, D., Srivastava, R., Nessler, S., et al. (2006). Identification of a pathogenic antibody response to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(50), 19057-19062. [En línea]. Disponible en: <http://bit.ly/2MYKICI>