

11227
20/1/86

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**TESIS PARA ALCANZAR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA QUE PRESENTA JORGE ALBERTO CASTAÑON GONZALEZ**

FEBRERO DE 1986

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

I N T R O D U C C I O N

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central que ha adquirido en los últimos cuarenta años gran importancia debido a la alta prevalencia que alcanza en las latitudes del Norte - de Europa y de los Estados Unidos de Norteamérica (1,3); tiende a ocurrir en personas jóvenes, originando invalidez progresiva y gran repercusión - socioeconómica (4,9). La variable expresión clínica hace que sea un reto su diagnóstico precoz.

Recientemente se ha informado un incremento en su frecuencia en nuestro país, lo que contradice la opinión general de que se trata de una enfermedad rara. (5)

Con el objeto de revisar los aspectos clínicos más relevantes y la dificultad diagnóstica de esta entidad, se presenta un caso prototipo y una revisión de la literatura.

P R E S E N T A C I O N D E L C A S O

Mujer de 26 años de edad, originaria de México, D.F., sin antecedentes hereditarios de importancia. Tiene historia de dolor y pérdida de la fuerza en miembro pélvico izquierdo hace cuatro años, recuperándose "ad integrum", sin tratamiento específico. Un año más tarde presentó la misma sintomatología pero en el miembro contralateral. Dos años más tarde, presentó disminución de la fuerza en forma generalizada, dificultad para la marcha y para la bipedestación, lenguaje escándido y parestesias en miembro torácico derecho.

La exploración física reveló: Funciones mentales superiores conservadas, fondo de ojo con papilas pálidas, parálisis central del nervio facial izquierdo, nistagmus horizontal con componente rápido hacia la izquierda. Se corroboró disminución de la fuerza en forma generalizada, Romberg y pruebas cerebelosas anormales, reflejos miotáticos exaltados en ambas extremidades inferiores, Babinski bilateral.

Los exámenes de laboratorio que incluyeron citología hemática, pruebas de función hepática, glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, examen de orina, VDRL, factor reumatoide, antiestreptolisinas, inmunoglobulinas, complementos, citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo fueron normales.

La determinación de IgG en líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 36.4 mg% (normal hasta 5.5 mg%), encontrándose además bandas oligoclonales.

(Fig. 1)

La campimetría y radiografías de columna fueron normales.

Por electrofisiología se encontraron alteraciones de las latencias en los potenciales de tallo cerebral (distorsión de las ondas a partir de la tercera) así como visuales y somatosensoriales anormales. (Fig. 2)

La tomografía axial computarizada con doble medio de contraste demostró lesiones hipercaptantes en sustancia blanca cerebral en la fase tardía.

(Fig. 3)

Se trató con pulsos de metilprednisolona 1.5 g. diarios por tres días y posteriormente con prednisona con lo que remitió la sintomatología en un 90% a los 5 meses; 10 meses después del tratamiento presenta recída reci

biendo nuevamente corticosteroides con remisión parcial de la sintomatología.

En nuestro caso, el primer brote lo inició a los 22 años de edad, habiéndose establecido el diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple 4 años después de los primeros síntomas, en base a los criterios de Poser.

No existe ningún estudio paraclínico patognomónico para realizar este diagnóstico de esclerosis múltiple; sin embargo, en base al cuadro clínico y algunos auxiliares de diagnóstico se puede confirmar esta entidad.

FIGURA 1.

BANDAS OLIGOCLONALES EN LA FRACCION GAMMA EN LA ELECTROFORESIS DE ALTA RESOLUCION DE LIQUIDO CEFALORAQUIDEO.

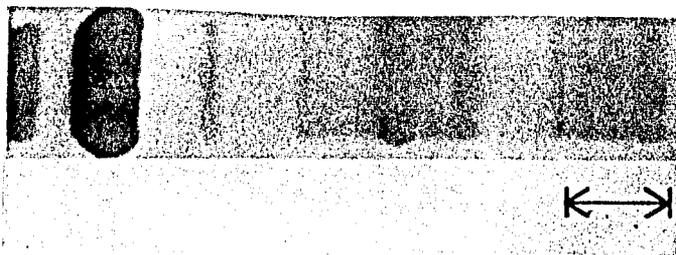
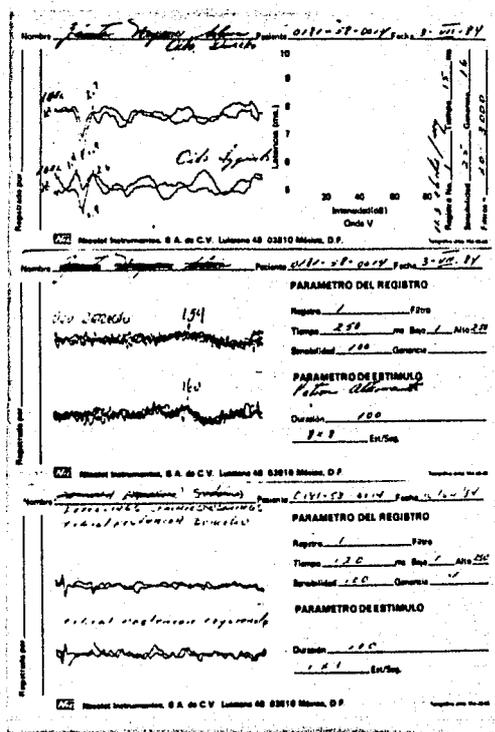


FIGURA 2.
 POTENCIALES EVOCADOS,
 AUDITIVOS,
 VISUALES,
 Y SOMATOSENSORIALES



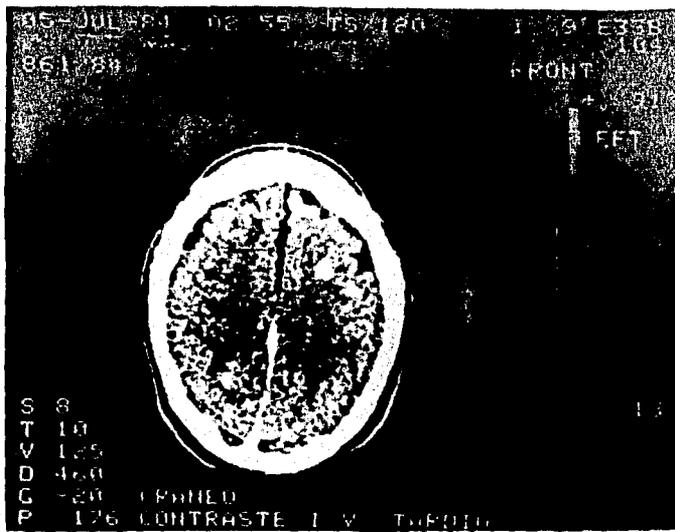


FIGURA 3.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA CON DOBLE MEDIO DE CONTRASTE EN FASE TARDIA, DEMOSTRANDO ZONAS HIPERCAPTANTES, "PLACAS" EN LA SUBSTANCIA BLANCA.

HISTORIA

Su descripción inicial probablemente se remonta a 1868 por Carswell y Cruveller, pero fue Charcot quien en 1868 reconoció las características clínicas, así como los principales datos patológicos de la enfermedad. Al mencionar en su trabajo clásico sobre EM la triada de nistagmus, lenguaje escándido y temblor, de intención. A partir de entonces este trastorno neurológico ha sido estudiado extensamente (1,2,3).

La escuela francesa, como ya se mencionó, fue la primera en describir con precisión la esclerosis múltiple. Pierre Marie en 1891, propuso inicialmente la teoría infecciosa, al notar recaída de la enfermedad o aparecer por vez primera, posterior a cuadros de fiebre entérica, neumonía u otras infecciones.

Paralelamente en Inglaterra, Gowers, notaba que en la mitad de los pacientes se encontraba una causa reconocible, tanto reciente o tardía, en relación a la aparición del evento neurológico.

El mencionó, al igual que Marie, que las infecciones, la exposición al frío, y otras enfermedades del sistema nervioso influían sobre ésta. Al igual que P. Marie, excluyó su conexión con sífilis. En 1899, Risier Resell escribió que era improbable que la infección causara la EM, pero que ésta se hacía más evidente en pacientes debilitados por infecciones.

En Alemania, Oppenheim, al igual que Marie, agregó algunas otras enfermedades infecciosas a la etiología de la EM, y propuso ideas sobre mecanismos tóxicos como posible causa.

En 1913, Farquhar Buzzard, médico del Queen Square sugirió que una espiroqueta podría ser la causa de la enfermedad, idea que fue acogida con

Impetu por varios investigadores como Kuhn y Steinert en Estrasburgo y Francia, Adams en Glasgow, Escocia y Marinesco en Bucarest; quienes intentaron transmitir experimentalmente la enfermedad sin lograrlo.

En 1922, la Asociación para la Investigación de Enfermedades Mentales y - Neurológicas, aclaró y expresó la importante distinción entre precipitación de una recaída e iniciación de la enfermedad por factores exógenos, puntualizaron la posibilidad de causas tóxicas y tomaron con mucha precaución el posible papel de la espiroqueta.

Para los años 30's la teoría de la espiroqueta estaba en desuso, gracias a las observaciones de Tracy Putman.

Ya que, no fue posible demostrarlo definitivamente; el escepticismo incisivo de la época exigía respuestas claras y conclusiones enfáticas.

La noción de un origen isquémico para las placas de EM se popularizó en los años 30's y se propuso como tratamiento la anticoagulación, abandonando la psicoterapia como único medio de terapia y no fue sino hasta 1949, cuando D. Denny-Brown cambió este concepto y explicó el peligro de la terapia anticoagulante, más que su efecto benéfico en la EM.

En 1955, McAlpine y sus colegas, practicaron extensamente la erradicación de focos sépticos, extrayendo dientes y amígdalas a sus pacientes en caso de sospecha.

Posteriormente, en los años 60's, la aparición de los esteroides como terapia, los estudios controlados, el desarrollo de técnicas de aislamiento en bacteriología y determinación de antígenos en inmunología, han cambiado la era del conocimiento en esta enfermedad; pero a pesar de lo mucho que se ha aprendido y las nuevas teorías que han surgido, la causa y patolo-

génesis precisa de la EM se desconocen aún.

EPIDEMIOLOGIA

Los primeros datos epidemiológicos datan de principios de siglo con Bramwell en 1903, quien mencionó que parecía existir una diferencia en la frecuencia de Esclerosis Múltiple (EM) entre Escocia y el Noreste de Estados Unidos de Norteamérica. Posteriormente Davenport, en 1922, fue el primero en describir la relación que existe entre el lugar de origen de un individuo y el riesgo de adquirir EM.

Hasta 1982 se habían efectuado más de 200 estudios sobre la distribución geográfica de la EM, los cuales demuestran una relación entre prevalencia de la enfermedad y la latitud geográfica. (1)

A pesar de que los estudios llevados a cabo en el Hemisferio Sur son escasos, se han detectado áreas con alta prevalencia (más de 40 casos por 100,000) que se encuentran localizados en altas latitudes de los Hemisferios Norte y Sur.

Estas áreas comprenden a las regiones que se encuentran entre las latitudes 65° y 45° Norte y más allá de la latitud 40° Sur, como son el Norte de los Estados Unidos de Norteamérica y Sur de Canadá, Reino Unido, los países Escandinavos, prácticamente todo el Norte de Europa, Sur de Australia, Nueva Zelandia y Tasmania.

Existe una zona de riesgo intermedio (prevalencia de 20-30 casos por 100,000), que se encuentra entre la latitud 40° Norte y Sur de los trópicos de Capricornio y de Cáncer, y también una zona de baja prevalencia (menos de 19 casos por 100,000), que se encuentra entre estos dos trópicos. (2)

La influencia de la migración en la prevalencia de la EM apoya la existencia de estas zonas, que se basaron inicialmente en observaciones hechas - en Sudáfrica desde hace más de 30 años donde se establecía que el riesgo de adquirir EM era mayor en los Europeos que habían emigrado a este país durante la edad adulta, al compararlos con aquéllos que habían emigrado durante la infancia o con los descendientes de los primeros.

Estas observaciones fueron corroboradas posteriormente por diversos autores, llegando a demostrarse que el riesgo de adquirir EM no está definido al nacer, ya que los emigrantes de las zonas de alta prevalencia a las zonas de baja prevalencia adquieren bajo riesgo, siempre y cuando, el cambio de residencia sea efectuado antes de los 15 años, sucediendo lo contrario con la gente que emigra de zonas de baja prevalencia a las de alta prevalencia antes de la edad de 15 años ya que adquieren un riesgo elevado. (1,2,3).

En E.U.A. y Europa, se ha demostrado un claro gradiente geográfico Norte Sur (6).

Actualmente la prevalencia más alta que se ha registrado en EM es en las islas Orkney (309 casos por 100,000). (3,7)

La EM es rara o definitivamente no se encuentra en ciertos grupos raciales por ejemplo los Bantú, en Sudáfrica.

Se ha reportado una asociación entre EM y HLA A3 y B7 en Caucásicos.

En el Norte de Europa el HLA DR2, se ha llegado a encontrar en 19% de los controles y 55% de los pacientes con EM. En contraste en los Húngaros gitanos, el HLA DR2 se encuentra en el 56.5% de los controles y los pacientes y la enfermedad en este grupo étnico es rara. (8)

La proporción de mujeres a hombres se ha considerado en 1.8:1. El promedio de edad se inició en 30.6 años y el rango de edad entre los 10 y los 64 años, siendo rara antes de los 15 años.

Aguilar y Cols. reportan una prevalencia de 4.69 x 100,000 habitantes para México (21).

ETIOLOGIA

Aunque la etiología de la EM se desconoce, en base a las investigaciones efectuadas hasta el momento, se concluye que existen tres mecanismos involucrados:

Infeccioso, autoinmune y una combinación de ambos.

La hipótesis de que un agente infeccioso específicamente viral es el agente causal de la EM no es nueva.

Esta hipótesis está basada en tres hechos importantes:

- a) Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos.*
- b) La respuesta inmunológica en el líquido cefalorraquídeo la cual es similar a la que se observa después de una panencefalitis crónica de origen viral, y*
- c) La demostración en animales de que ciertas infecciones virales pueden producir desmielinización como evento patológico primario.*

La evidencia en contra de la hipótesis infecciosa viral es que nunca ha sido aislado, reproducido, cultivado o identificado en forma consistente algún microorganismo.

Recientemente, se encontró un genoma del virus del sarampión en los cerebros de algunos pacientes con EM por hibridación "in situ". Esto resulta de gran interés ya que otros autores han reportado material genético constituido por genomas del virus del herpes simple. Sin embargo, también ha sido detectado en tejidos de controles sin enfermedad. (10,11)

Los estudios serológicos en estos pacientes han demostrado incremento de los niveles de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo para virus del sarampión, vaccinia, rubeola, herpes y coronavirus, hasta en un 66%, sin embargo, también se han encontrado en un porcentaje similar en grupos controles (11).

También se ha propuesto que la enfermedad es producida por un "virus lento" que ejerce su efecto directo sobre la oligodendroglia, pero como se mencionó antes, no se ha aislado al agente ni transmitido la enfermedad. (12)

Ciertas encefalitis en los animales como el moquillo crónico, el visna en las ovejas y otros virus neurotrópicos en el ratón, son capaces de producir lesiones semejantes a la de la EM en los humanos (2).

La especificidad de la mayoría de las IgG en líquido cefalorraquídeo se desconoce habiéndose propuesto las siguientes posibilidades:

- a) Inmunoregulación defectuosa
- b) Que las IgG se encuentren dirigidas a un agente infeccioso aún no identificado.

Se han determinado por medio de anticuerpos anti-idiotipo, los idiotipos de la IgG encontrada en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EM habiéndose encontrado que éstos son diferentes por lo cual se infiere que ningún antígeno es común para todos los casos de EM, lo que va en contra de una etiología infecciosa común. (2)

Las bases inmunológicas par el estudio de la EM se han sustentado al encontrar un modelo experimental en la encefalomiélitis alérgica experimental.

Se ha informado también que en esta enfermedad se producen inmunoglobulinas en suero y líquido cefaloraquídeo que reaccionan con la substancia blanca produciendo desmielinización, pero también se han encontrado en otras entidades patológicas donde el proceso de desmielinización no es primario (10).

El HLA, determinante antigénico, ligado a la regulación inmune puede ser relevante en esta enfermedad, pero hasta el momento la evidencia no es concluyente.

Se ha demostrado que el antígeno encefalolitogénico en la encefalomiélitis alérgica experimental, radica en la proteína básica de la mielina, lo cual se correlaciona con los hallazgos de anticuerpos contra proteína básica de la mielina en líquido cefaloraquídeo de pacientes con EM, pero que también se encuentran en otras entidades como la panencefalitis esclerosante subaguda y neurosífilis. (13)

Se han demostrado alteraciones en la inmunoregulación que se relacionan con la actividad de la EM como son:

- Síntesis "de novo e in situ" de IgG oligoclonal en líquido cefaloraquídeo. (15)

Otros hallazgos consideran el proceso autoinmune, el cual durante el proceso activo produce inmunoglobulinas tanto en el suero como en el líquido cefaloraquídeo que reaccionan con la substancia blanca produciendo en algunas ocasiones desmielinización, su difusión se haría en el sistema venoso y explicaría la distribución de las lesiones perivenosas.

- *Depresión del número y actividad de los linfocitos T supresores en sangre periférica (OKT8) (14).*

Si los cambios en las subpoblaciones de linfocitos T juegan algún papel en la patogénesis de la EM una posible explicación para la especificidad del daño es que la pérdida de la influencia supresora en el sistema inmune permite la activación y migración de células previamente sensibilizadas, las cuales tienen cierta afinidad por el sistema nervioso central y causen daño.

Los mecanismos inmunes que son así activados pueden estar determinados por una combinación de exposiciones ambientales previas y los genes reguladores de la respuesta inmune de un individuo. (14)

P A T O L O G Í A

La patología primaria está confinada al sistema nervioso central y las lesiones pueden ser vistas macroscópicamente, su tamaño varía desde 1 mm. a 4 cms., distribuidas a través de la sustancia blanca. Estas lesiones son conocidas como placas, encontrándose en regiones paraventriculares, sobre todo alrededor de los ventrículos laterales, tálamo y médula espinal, a nivel periventricular las lesiones tienden a ser simétricas. El color de las placas correlaciona con su edad, las lesiones nuevas son rosas, las viejas son grises. (16)

Microscópicamente el hallazgo característico es la destrucción de las hojas de mielina respetando los axones, pudiendo observarse degeneración Walleriana en casos avanzados.

En las lesiones nuevas se encuentran productos de degradación de la mielina, especialmente lípidos libres y dentro de los macrófagos, observándose también disminución o ausencia de la oligodendroglia e hiperplasia astrocítica, por lo que se ha considerado a la EM como a una enfermedad de la oligodendroglia. (1,2)

Las lesiones desmielinizantes tienen una distribución perivenosa y contienen macrófagos, infiltración y células plasmáticas. (13,16,18)

Estudios inmunocitoquímicos han demostrado una pérdida de la proteína básica de la mielina y una de las glicoproteínas asociadas de la mielina en áreas de deterioro de la mielina. Las tinciones inmunológicas han demostrado disminución de la glicoproteína asociada a la mielina a lo largo de los márgenes de la desmielinización. Esto sugiere que la glicoproteína asociada a la mielina está alterada antes que la destrucción de la mielina ocurra y

los estudios ultraestructurales indican que la enfermedad afecta más a la membrana de la mielina que la oligodendroglia. (17,18)

Se ha demostrado que ocurre destrucción primaria de la mielina en EM y - que la proteína básica de la mielina o un fragmento de ella se encuentra - presente en el líquido cefaloraquídeo de estos pacientes.

CUADRO CLINICO

La alteración principal en la EM es la desmielinización del sistema nervioso central respetando los axones. Normalmente un impulso nervioso es conducido por una fibra nerviosa en forma "saltatoria" de un modo de Ranvier - al siguiente; cuando el segmento internodal se desmieliniza ocurre un "corto circuito" y disminución de la velocidad de conducción y excitación de los nodos subsecuentes. Los síntomas pueden no presentarse hasta que ocurre una falla completa en la conducción.

Los factores contribuyentes de la sintomatología son la desmielinización de muchos segmentos contiguos, cambios en el fluido extracelular causados por el edema, factores circulantes que bloquean la transmisión sináptica o cambios de temperatura. Debido a que sólo existe una escasa evidencia de remielinización en el sistema nervioso central en la EM, la remisión de los síntomas probablemente resulte de la corrección de cambios químicos - o fisiológicos transitorios. (19)

Los síntomas iniciales pueden ocurrir solos o en combinación, la mayoría - de las veces se desarrollan en el curso de días, permanecen estables por semanas y posteriormente mejoran.

Los síntomas motores se reportan aproximadamente en un 42%, los sensitivos en un 18%, visuales en un 34%, vestibulares en un 7% y genitourinarios en un 4%. (20)

En México, Aguilar y colaboradores, encontraron déficit motor en el 54.1% sensitivo en el 29.1%, alteraciones visuales caracterizadas por neuritis óptica en el 33.3%, escotomas en el 29.1% y atrofia óptica en el 12.5%, alteraciones genitourinarias en un 29.1% y cerebelosas en un 33% de los 24 ca-

sos estudiados. (21)

La mayoría de los signos neurológicos no son específicos de una enfermedad en particular pero ciertos signos deben hacer sospechar al clínico la posibilidad de EM, como sería una paresia facial incompleta y que se resuelve rápidamente puede traducir un signo temprano de desmielinización pontina, oftalmoplejía internuclear que sugiere desmielinización del fascículo longitudinal medio, neuritis óptica o el signo de Lhermitte que denota compromiso del nervio óptico o de la médula cervical respectivamente.

Es común que los pacientes hayan olvidado sintomatología trivial previa ya que los síntomas frecuentemente recurren en el mismo sitio siendo más severos.

El curso de la enfermedad es muy variable, la mayoría de los pacientes continúan con exacerbaciones a intervalos impredecibles durante muchos años.

Son frecuentes los síntomas residuales, los cuales llevan al paciente a una invalidez progresiva como son la ceguera, paresia espástica o incontinencia urinaria. (20)

RÉCURSOS DIAGNOSTICOS

La dificultad para lograr un diagnóstico definitivo ha motivado durante los últimos años un creciente número de criterios propuestos para intentar separar a los pacientes dentro de grupos específicos en base a hallazgos clínicos, siendo la clasificación más usada la de Schumacher y colaboradores, propuesta en 1968 la cual es modificada por Poser (22) y colaboradores en 1983, incluyéndose el apoyo de estudios paraclínicos y de laboratorio acorde con los avances actuales en el estudio de la EM y a la vez definiendo los conceptos básicos (Fig. 4)

No existe ningún procedimiento diagnóstico específico para EM y la mayoría de ellos requiere una interpretación cuidadosa. (34)

Para la certeza clínica definitiva se requiere de documentar lesiones que han ocurrido en más de una ocasión y en más de un sitio anatómico en el sistema nervioso central que no puede ser explicado por otro mecanismo, en otras palabras, se deben documentar lesiones en el sistema nervioso central separadas tanto en el tiempo como en el espacio. La presencia de estas lesiones tradicionalmente se ha documentado sobre la base clínica, sin embargo, en años recientes los estudios neurofisiológicos, neuroradiológicos e inmunológicos, han permitido identificar lesiones clínicamente silenciosas en algunos pacientes.

En la actualidad se consideran como una extensión básica del examen neurológico como se mencionará brevemente:

POTENCIALES EVOCADOS:

La investigación de la vía visual, auditiva y somatosensorial puede evidenciar lesiones en las regiones correspondientes y en sus respectivas conexio

nes en el sistema nervioso central.

Que traducen alteraciones en las latencias absolutas, según Chiappa y Posser en un 82-84% para los visuales, 76-80% para los auditivos y 76% para los somato sensoriales (23,24,25). En México, Aguilar y colaboradores en su estudio de 24 pacientes encontraron la siguiente proporción de potenciales evocados anormales: Visuales 65%, somatosensoriales 60% y 55% para los auditivos. (21)

El registro electroinstagmográfico. Esta técnica de la función neurológica es un procedimiento no invasivo que puede proporcionar información al detectar lesiones subclínicas. Se considera en la actualidad que el estudio de los movimientos oculares es uno de los métodos más útiles para explorar el sistema oculomotor y sus conexiones en pacientes con EM. (27)

Las alteraciones más frecuentes se observan en las latencias sacádicas, rastro anormal y con menos frecuencia en el sistema optoquímico y estimulación opto-vestibular.

CUADRO 1

- A. *Esclerosis Múltiple clínicamente definitiva:*
- 1) *Dos ataques y evidencia clínica de dos lesiones separadas*
 - 2) *Dos ataques, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra.*
- B. *Esclerosis Múltiple definitiva con apoyo de laboratorio:*
- 1) *Dos ataques, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y líquido cefalorraquídeo con banda oligoclonal o elevación de la IgG.*
 - 2) *Un ataque, evidencia clínica de dos lesiones separadas y líquido cefalorraquídeo con banda oligoclonal o elevación de la IgG.*
 - 3) *Un ataque, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada; líquido cefalorraquídeo con banda oligoclonal o elevación de la IgG.*
- C. *Esclerosis Múltiple clínicamente probable:*
- 1) *Dos ataques y evidencia clínica de una lesión.*
 - 2) *Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas.*
 - 3) *Un ataque, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada.*
- D. *Esclerosis Múltiple probable con apoyo de laboratorio:*
- 1) *Dos ataques y líquido cefalorraquídeo con banda oligoclonal o aumento de IgG.*

CRITERIOS DE POSER

TOMOGRAFIA COMPUTADA

Se han reportado básicamente 3 alteraciones en los estudios tomográficos:

- Agrandamiento de los ventrículos y/o las circunvoluciones
- Zonas de hipodensidad en la sustancia blanca
- Anormalidades de la barrera hematoencefálica evidente en los estudios con doble contraste y registros tardíos (21,28).

Los estudios iniciales llevados a cabo por medio de imágenes con resonancia magnética nuclear sugieren que este tipo de estudio es más sensible que la tomografía computada para la detección de lesiones anatómicas en la EM, mejorando la visualización de las placas no sólo en la sustancia blanca cerebral sino también en el tallo y médula espinal.

La siguiente tabla es una comparación entre los dos métodos:

	Resonancia Magnética	Tomografía
Radiación ionizante	No	Sí
Conveniencia para el paciente:		
Costo	Alto	Accesible
Disponibilidad	No	Sí
Sensibilidad al Contraste	+++	++
Tiempo de imagen	Lento	Rápido
Cortes sagital/coronal	Simple	Diffícil
Medio de contraste para analizar la integridad de la barrera hematoencefálica	Cadolinium DTPA	Contraste Iodado

Estudios en el Líquido Cefaloraquídeo:

Se han observado cambios específicos en el líquido cefaloraquídeo útiles para el diagnóstico y que recientemente se han relacionado con la actividad de la enfermedad. Un moderado incremento de las proteínas y de los linfocitos o de ambos, además en la mayoría de los pacientes los niveles de inmunoglobulina G (IgG) están elevados (29).

En la EM, la IgG es sintetizada "de novo" en el sistema nervioso central esta síntesis tiene un incremento en su producción en alrededor del 70% de los pacientes con EM clínicamente definitiva, su carga eléctrica es relativamente homogénea y en la electroforesis proteica de alta resolución del líquido cefaloraquídeo migra a la zona catódica y se distribuye en un pequeño número de bandas discretas llamadas "Oligoclonales", que se observa en un 90% de los casos con EM clínicamente definitiva (21,29,30).

Estos hallazgos se han tratado de explicar como consecuencia de factores mielotóxicos presumiblemente anticuerpos.

En el líquido cefaloraquídeo se ha detectado proteína básica de la mielina libre con incrementos transitorios después de episodios agudos hasta en el 85% de los pacientes. Esta elevación de la proteína básica de la mielina o de fragmentos proteolíticos de la proteína básica de la mielina en el líquido cefaloraquídeo de pacientes con EM pueden ser útiles como marcadores de desmielinización activa. (31)

La presencia de bandas oligoclonales es uno de los estudios más sensibles para el diagnóstico, o bien puede ser de extraordinario valor para predecir el subsecuente desarrollo de EM clínicamente definitiva.

Se ha demostrado disminución en sangre periférica de ciertas subpobla-

ciones de linfocitos T, específicamente los que tienen el marcador OKT8.
(14)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las entidades clínicas que son similares en un aspecto u otro a la EM, crean problemas diagnósticos, como podrían ser entre otros la encefalomiелitis aguda diseminada, miелitis transversa, neuritis óptica, degeneración espinocerebelar, mielopatía crónica progresiva y por supuesto las neurosis de angustia o histeria conversiva. (32)

T R A T A M I E N T O

No existe hasta el momento actual un tratamiento definitivo ni medidas preventivas que modifiquen significativamente el curso de la EM.

La peculiar naturaleza de la enfermedad ha dificultado la evaluación de la efectividad de diversos tratamientos:

Razón de la Administración	Ejemplos
<i>Tratamientos llevados a cabo en estudios controlados</i>	
- "Tolerancia" Inmunológica específica	PBM, Copolímero 1
- Agentes antivirales	Amantadina, interferón nuevos agentes
- Agentes Inmunosupresores	Azathioprina, ciclofosfamida, plasmaféresis, suero antilinfocítico, linfocitoféresis, irradiación linfoide total, terapias combinadas.
- Modificadores de la respuesta	Levamisole, factor de transferencia, interferon, inductores de interferon, timectomía, hormonas tímicas, ciclosporina.
- Agentes antiinflamatorios	Corticotropiana, corticoesteroides, agentes que afectan prostaglandinas, leucotrienos.
- Inhibidores proteasa	Acido -e- aminocaproico, ácido tranexámico.
- Agentes que afectan la conducción	4 - aminopiridana
- Otros	Oxígeno hiperbárico

Los estudios cooperativos controlados doble ciego, han mostrado que la administración de ACTH o pulsos de metil prednisolona pueden acortar la duración de un ataque. (21,33)

Además existen varias formas para tratamiento sintomático que son beneficiosas como el monitoreo cuidadoso de la función vesical, especial atención a las infecciones, tratamiento farmacológico para la espasticidad, terapia física, apoyo psicológico y tratamiento de los síntomas emocionales, manejo analgésico para las parestesias dolorosas, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. McFarlin DE, McFarland HIF, MULTIPLE SCLEROSIS. *N Engl J Med.* 1982;307:1183-1188 and 1246-1251.
2. Visscher BR. PREVALENCE AND LATITUDE. P.P. 514-16 in Ellison GW, moderator. MULTIPLE SCLEROSIS. *Añn Intern Med* 1984; 514-526.
3. Sheperd KE, Downie AW. A FURTHER PREVALENCE STUDY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN NORTH-EAST SCOTLAND. *J. Neurol Nerosurg Psychiatr.* 1980;43: 310-315.
4. Weinfeld FD, Baum HM. THE NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SURVEY BACKGROUND AND ECONOMIC IMPACT. *Ann NY Acad. Sci.* 1984;436:469-471.
5. Cárdenas CJ. TRATADO DE NEUROLOGIA. Méndez Oteo Editor. 1982 México.
6. Kurtake JF, Beebe and JE Norman. MIGRATION AND MULTIPLE SCLEROSIS IN THE UNITED STATES. *Neurology*, 1979;29:579.
7. Compston DA. MULTIPLE SCLEROSIS IN THE ORKNEYS. *Lancet* 1982,2:98.
8. Whitaker JN. CURRENT VIEWS REGARDING THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS, In Update IV; - - Harrison's Principles of Internal Medicine, RJ Isselbocher et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1983. PP 39-48.
9. McKhan GM. MULTIPLE SCLEROSIS, *Ann Rev Neurosci.* 1982;5: 219-39.
10. Haase AT, Ventura P, et al. MEASLES VIRUS NUCLEOTIDE SEQUENCES: DETECTION BY HIBRIDIZATION IN SITU. *Science* 1981;212;672-5.
11. Stevenson JR, Meulen VT. SEARCH FOR CANINE DISTEMPER VIRUS ANTIBODIES IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Lancet* 1980; 2:772-781.

12. Brooks BR, Jublet B, Schwarz Jr. SLOW VIRAL INFECTIONS. *Ann Rev. Neurosci.* 1979;2:309-40.
13. Prineas IW, Connell F. REMYELINATION IN MULTIPLE SCLEROSIS *Ann Neurol.* 1974;24:1010-14.
14. Weiner HL, Hauser SL, RECENT ADVANCES IN NEUROIMMUNOLOGY, in *Update V; Harrison's Principles of Internal Medicine*, RJ Isselbacher et al (eds), New York, McGraw Hill, 1984. PP. 251-72.
15. Tourtellotte WN, Baumhefner RW, Polvin AR, MULTIPLE SCLEROSIS DE NOVO CNS IgG SYNTHESIS; EFFECT OF ACTH AND CORTICOSTEROIDS. *Neurology* 1980;30:1155-62.
16. Prineas JW, Kwon EE, EUN-SookCho, Sharrer LR, CONTINUAL BREAKDOWN AND REGENERATION OF MYELIN IN PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS PLAQUES. *Ann NY Acad Sci.* 1984;436:11-32.
19. McDonald WI, PATHOPHYSIOLOGY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Brain* 1974;97:179.
20. Cutler WP in Rubenstein and Federmans (eds) *Scientific American's MEDICINE VOLUME II*, *Neurology IX* 1-6, 1981.
21. Aguilar F, Estañol B, del Angel A., et al ESCLEROSIS MULTIPLE ESTUDIO CLINICO, PARACLINICO Y MANEJO DE 24 CASOS. *La Rev. Invest. Clin. (Mex.)* 1985;37;231-35.
22. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al., NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MULTIPLE SCLEROSIS. *Arch Neurol*, 1983;13:227-231.
23. Chiappa KG, Ropper AH. EVOKED POTENTIALS IN CLINICAL MEDICINE. *N Engl J Med.* 1982;306: 1140-50 and 1205-1211.
24. Matthews WB, Wattam-bell JRB, Poutney E. EVOKED POTENTIALS IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS; A FOLLOW UP STUDY. *J Neurol Neurosurg and Psychiatr;* 1982;45;303-307.
25. Chiappa KH. PATTERN-SHIFT VISUAL, BRAINSTEM AUDITORY AND SHORT LATENCY SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS

- IN MULTIPLE SCLEROSIS . *Ann NY Acad Sci.* 1984;436:315-326.
26. Dorfman LJ, SENSORY EVOKED POTENTIALS: CLINICAL APPLICATIONS IN MEDICINE. *Ann Rev Neurosci.* 1983;34:473-84.
 27. Reulen JP, Sanders, Hogenhuis LA, EYE MOVEMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS AND OPTIC NEURITIS, *Brain* 1983;106:121-40.
 28. Drayer BP, Barret L. MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND CT SCANNING IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann NY Acad Sci,* 1984; 436:294-314.
 29. Olsson Jr, Nilsson K: GAMMA GLOBULINS OF CSF AND SERUM IN MULTIPLE SCLEROSIS: ISOELECTRIC FOCUSING ON POLYACRYLAMIDE GEL AND AGAR GEL ELECTROPHORESIS. *Neurology* 1979; 29:1383.
 30. Miller JR, Burke AM, Beurer: OCURRENCE OF OLIGOCLONAL BANDS IN MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER SNC DISEASE *Ann Neurol* 1983;13;13:53.
 31. Poser Ch M: EXACERBATION, ACTIVITY AND PROGRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Arch. Neurol.* 1980;37:471.
 32. Poser Ch M; TAXONOMY AND DIAGNOSTIC PARAMETERS IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann NY Acad Sci.* 1984; 233-46.
 33. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR et al THERAPEUTIC TRIALS IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann NY Acad Sci* 1984;361-65 .
 34. Aguilar F. Cabañas A, Del Angel A, Estañol. ESCLEROSIS MULTIPLE: ACTUALIDADES DIAGNOSTICAS. *Rev. Méd. IMSS (MEX)* 1985;23:335-37.