

11233  
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"CARACTERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS Y  
FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN  
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y SUERO EN UNA MUESTRA  
DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL SERVICIO  
DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA DEL HGM"

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANIZACION DE SERVICIOS DE SALUD

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :

DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PAUL CARRILLO MORA



TUTOR DE TESIS: DRA. ROSALIA VAZQUEZ ALFARO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO RAMOS RAMIREZ



HOSPITAL GENERAL MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2003

SUB  
DIVISION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



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.

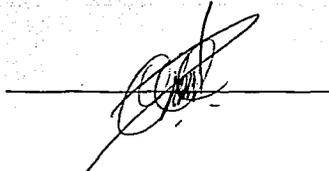
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**DRA. ROSALIA VAZQUEZ ALFARO**  
Médico de base del servicio de Neurología del HGM O.D.  
Tutor de tesis



---

**DR. PAUL CARRILLO MORA**  
Médico residente de tercer año de Neurología Clínica HGM O.D.  
Autor de Tesis



---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DR. RICARDO RAMOS RAMIREZ**  
Profesor Titular del Curso de Neurología  
del Hospital General de México O.D.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa y novia, Adriana, cómplice eterna de todos mis sueños, impulsora y motor cotidiano de mi vida. Por agregar a todas mis vivencias y actividades el ingrediente que convierte mi simple existencia en vida y a mi simple ser en persona: el Amor. Esta tesis como todos mis esfuerzos llevan mucho de ti y para ti, gracias por tu amor, apoyo, comprensión y paciencia incondicionales.

A mi hija (Marifer) que hizo hasta lo imposible por evitar distraerme mientras la elaboraba, y vaya que le costo trabajo, gracias, este trabajo también es en mucho tuyo.

A mi mamá Lucina y mi hermano Ulises, que invariablemente creen en mí y me apoyan en todo lo que emprendo y realizo. Gracias.

Al Dr. Ricardo Ramos Ramírez, maestro y ejemplo constante en muchos ámbitos de mi vida profesional y personal, gracias por la oportunidad, la enseñanza y la amistad continua.

A los doctores, Minerva López Ruiz, Rosalía Vázquez Alfaro, Gil Playas Pérez, José Sergio Zenteno Vacheron, Francisco Gómez Rivera, Joel Orozco Paredes, y a todos aquellos que de alguna forma contribuyeron a mi formación académica.

A mis amigos residentes del servicio de neurología (Aidé, Araceli, Juan, Paco y Ricardo) por hacer más llevadero, agradable y enriquecedor el aprendizaje, compañeros de todas y cada una de las aventuras, alegrías y penas que represento la enseñanza de la neurología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INDICE.....	5
RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	12
HIPOTESIS.....	13
POBLACION OBJETIVO.....	14
CRITERIOS DE INCLUSION.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	16
VARIABLES.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
RECURSOS.....	19
ETICA DEL ESTUDIO.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	38
ANEXOS.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	48

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple fue descrita por *Cruveilhier* en 1981, y es una enfermedad de la sustancia blanca caracterizada patológicamente por lesiones desmielinizantes múltiples (placas) a todo lo largo del sistema nervioso central. Clínicamente se manifiesta con síntomas multifocales y recurrentes, que incluyen alteraciones del equilibrio y coordinación, síntomas motores, sensitivos, visuales, movimientos anormales incluso alteraciones mentales. El diagnóstico diferencial con otros síndromes clínicos multifocales y recurrentes, no siempre es sencillo. Una herramienta recientemente propuesta es la determinación de autoanticuerpos, sin embargo, los títulos normales de estos anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aun se desconocen.

**Objetivos:** Conocer la existencia y títulos de anticuerpos antifosfolípidos en el líquido cefalorraquídeo y suero en una muestra de pacientes con esclerosis múltiple del Hospital General de México, y si es posible establecer si existe alguna relación de estos títulos con otra variables clínicas o epidemiológicas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo observacional a un año, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico posible o definido de esclerosis múltiple, que se captaran en la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital General de México, de Octubre del 2002 a Agosto del 2003, y se les determino anticuerpos anti-cardiolipina y anti-complejo cardiolipina- $\beta$ -2 glicoproteína-1 tanto en suero como en LCR, y se obtuvieron otras variables de interés epidemiológico y clínico como: edad, sexo, escala de discapacidad, tiempo de evolución, lesiones en resonancia magnética, etc.

**Resultados:** El total de pacientes incluidos fue de 12, de los cuales 7 fueron mujeres (58.3%) y 5 fueron hombres (41.7%). El promedio de edad de los pacientes fue de 32.9 años con un rango de 17 hasta 51 años, para el sexo femenino el promedio fue de 31 años y el promedio de edad para los hombres fue de 35.6 años. El diagnóstico de esclerosis múltiple fue definido en 10 pacientes (83.3%) y posible en 2 (16.6%). La variedad de comportamiento clínico mas frecuente fue el tipo brote remisión en 7 casos (58.3%), seguido por la forma recurrente progresiva y la secundaria progresiva ambas con 2 casos (16.6%) y por ultimo la forma primaria progresiva en un caso (8.3%). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 5.8 años con rango de 10 meses hasta 19 años. El promedio de la escala de discapacidad fue de 4.75 puntos. Los PEV se encontraron anormales en el 75% de los pacientes, los PEATC fueron anormales en el 60% de los casos y los PESS fueron anormales en todos los pacientes que se realizaron. En cuanto a las Inmunoglobulinas anti-complejo cardiolipina- $\beta$ 2 glicoproteína1, en el suero el promedio de títulos para la IgG fue de 1.939 U/ml (rango 0-3.82 U/ml) y para al IgM de 1.547 U/ml (rango 0-4.30 U/ml). Por otro lado en la determinación en LCR el promedio para IgG fue de 0.014U/ml (rango 0.010-0.026 U/ml), y para la IgM fue de 0.015U/ml (rango 0-0.158 U/ml). En cuanto a la determinación de IgG en suero, en los hombres los títulos tendieron a ser mas altos (promedio 2.292U/mL), en comparación con las mujeres (promedio 1.687U/mL).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Conclusiones:** Los pacientes con EM incluidos en este estudio comparten las características clínicas y epidemiológicas reportadas en la literatura nacional e internacional, los niveles de inmunoglobulinas del tipo IgG e IgM en suero y LCR se relacionan de forma directamente proporcional, sin embargo, los niveles en ambos líquidos corporales se encontraron dentro de límites normales ya que ninguno cumplió criterios de laboratorio para síndrome antifosfolípido. Debido al tamaño de la muestra es difícil generalizar los datos, sin embargo, aparentemente los niveles de antifosfolípidos en LCR de pacientes con EM son  $< 0.015$  U/mL, por lo cual podría representar una herramienta diagnóstica para excluir síndrome antifosfolípidos en el diagnóstico diferencial, pero esto tendrá que comprobarse en un estudio prospectivo más amplio en el tamaño de muestra.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES:

La Esclerosis Múltiple (EM) se conoce de forma oficial como entidad clínico-patológica hace más de 100 años, siendo en 1831 *Jean Cruveilhier* y en 1835 *Robert Carswell* los primeros que describen áreas de esclerosis en la médula espinal y el tallo cerebral. (25) Sin embargo, en la literatura médica existen registros de posibles casos de EM descritos desde el siglo XIII, quizás el primero de ellos es el de una joven llamada *Halla* en Islandia que en 1293, que presentó una pérdida súbita de la visión y del habla, lo cual tras rezarle al santo *Thorlakry*, recupero por completo en 7 días. Otro caso reportado con características compatibles con EM son el de *Lidwina* de Schiedam (Holanda, 1396) que a los 16 años de edad comenzó a presentar síntomas recurrentes que incluyeron dificultad para caminar, parálisis facial, parálisis del brazo derecho, trastornos sensitivos y disfgia falleciendo a la edad de 53 años. A pesar de estas descripciones anteriores históricamente se reconoce a *Jean-Martin Charcot* como el primero en realizar descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad en 1868, emitiendo en esas fechas su "característica" triada de *Charcot* (nistagmo, ataxia y habla escandida), la cual describió con la observación de un empleado que trabajo con el, y que padecía dichos síntomas y que al morir *Charcot* encontró en su autopsia placas desmielinizantes. El término esclerosis en placas fue introducido por *Edmé Félix Alfred Vulpian* en 1866, al presentar tres casos en la Sociedad Médica de Hospitales de París. *Seguin et al.* es el primero en utilizar el termino de Esclerosis Múltiple en 1878, y es en 1906 en que *Otto Marburg* hace el primer relato clínico-patológico de casos fulminantes de EM aguda que llevaron a la muerte a los pacientes en un periodo de un año, dichos estudios fueron la base para que en 1928 *Balo* describiera la "encefalitis periaxial concéntrica" como variante de EM.

La Esclerosis Múltiple es el prototipo de las enfermedades que se clasifican como desmielinizantes, las cuales se caracterizan patológicamente por: 1) destrucción de las vainas de mielina en el sistema nervioso central (sustancia blanca); 2) "relativa" preservación de los cilindroejes neuronales; 3) infiltración inflamatoria aguda; 4) distribución perivenular de las lesiones en la sustancia blanca, formando focos de lesiones múltiples diseminados o confluir formando grandes "placas", y 5) escasa degeneración walleriana de fibras y tractos. Patológicamente *Lucchinetti, et al.* han descrito cinco patrones histológicos de lesiones desmielinizantes: dos con desmielinización y pérdida mínima de oligodendrocitos, una con gradiente de pérdida neuroglial, placas destructivas y placas con destrucción oligodendroglial periplaca. (21) Se trata por lo tanto de una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central que ocasiona lesiones desmielinizantes diseminadas en espacio (diferentes localizaciones anatómicas) y en tiempo (lesiones con distinto momento de aparición). La prevalencia general de la EM es aproximadamente del doble para mujeres que para hombres (2:1), sin embargo, esta prevalencia varía de acuerdo el tipo de enfermedad, pues en la variedad primaria progresiva la prevalencia es aproximadamente de 1:1. (26) La edad promedio de presentación es a los 30 años, siendo el pico de incidencia entre los 23-24 años. Se calcula que el 70% de los pacientes inician entre los 20-40 años de edad, un 10% la inician antes de los 20 años y un 20% después de los 50 años (24,23) La distribución geográfica de la enfermedad varía ampliamente desde 1/100,000 hasta 117/100,000 en las

áreas de mayor incidencia, en este contexto México se encuentra clasificado como zona de baja incidencia (<5/100,000 hab.), según la división propuesta por Kurtzke et. al<sup>(14)</sup>.

En México, el primer estudio epidemiológico sobre la enfermedad se realizó en 1968 (Milton, Alter y Ladislao, Olivares) y se publicó en 1970, pero solo fue un estudio de prevalencia, e incluye únicamente población del ISSSTE e IMSS del D. F. y del INNNC, reportando 9 casos con una prevalencia calculada de 1.6:100,000 hab.<sup>(43)</sup>. Después existe un reporte de estudio histopatológico con microscopia de luz y electrónica en dos casos de EM en el Hospital General de México (Olvera Rábuela J. E., 1971)<sup>(30)</sup>. El segundo estudio epidemiológico fue realizado en el INNNC (Rodríguez García, A. y Sotelo Morales, J.) en 1981 y reportó 34 casos en el periodo comprendido de 1972 a 1978, describiendo sus características clínicas y paracénicas, proponiendo un incremento en la frecuencia de la enfermedad, que no se considero como real debido a que se trato de pacientes de un hospital de especialidad y de concentración<sup>(44)</sup>. Posteriormente, se publicaron otros dos estudios también realizados en el INNNC, el primero en 1995 (González O. y Sotelo M. J.), que incluye pacientes del estudio anterior, revisando los expedientes desde 1972 hasta 1992, reportando 272 pacientes, y edad promedio de inicio de 27 años, la neuritis óptica fue la manifestación inicial en el 28% de los casos, y la escala de discapacidad extendida de Kurtzke (EDSS) promedio fue < 4 puntos<sup>(12)</sup>; en el segundo estudio realizado en 1996 (Corona T. y Rodríguez J. L.) incluye pacientes captados entre 1985 y 1994, demostrando un incremento de 10 veces la frecuencia<sup>(6)</sup>. Recientemente en un estudio realizado por Velásquez Quintana M. y Macías Islas M. A. publicado en el 2003, se reporto un estudio transversal mediante un cuestionario multicéntrico en español, validado para México y aplicado por neurólogos, encontrando 337 casos, sin embargo, no incluye población del Hospital General de México y la muestra no fue representativa de la zona sur del país ni de la población indígena<sup>(42)</sup>. Hablando en particular en la población atendida por el Hospital General de México, existe un estudio epidemiológico previo, que incluye los pacientes atendidos por este diagnóstico de 1995 al 2000, encontrándose una incidencia anual de la enfermedad, de 13 pacientes, con un total en 5 años de 63 pacientes<sup>(40)</sup>.

Aparentemente la incidencia de EM aumenta con la latitud, sin embargo, también el origen étnico parece jugar un papel importante ya que las razas negras africanas, los sauditas y los nativos del este asiático tienen una menor incidencia amén de su localización geográfica. La etiología de la enfermedad aun en la actualidad esta poco comprendida, sin embargo, existen evidencias que apoyan un componente genético: a) existe una clara agregación familiar pues el 20% de los pacientes con EM tiene un familiar de primero, segundo o tercer grado con la enfermedad, b) existe una mayor incidencia en gemelos monocigóticos (30%) que en dicigóticos (3-5%), y c) el riesgo de EM en medios hermanos es igual si se desarrollaron juntos que por separado<sup>(25,26)</sup>.

Al igual que su prevalencia, su cuadro clínico es muy variable, las manifestaciones iniciales más frecuentes son: alteraciones sensitivas en un 30 a 50%, siendo más frecuentemente afectada la sensibilidad profunda en las extremidades inferiores; en un 20% hiperreflexia o nistagmo; alteraciones de la marcha en un 18%; oftalmoplejia internuclear en un 17%; neuritis óptica en 16%; y en 10% debilidad y espasticidad<sup>(36)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El diagnóstico diferencial de la EM se debe realizar con las enfermedades desmielinizantes no diseminadas temporalmente como son: la neuritis óptica, la mielitis transversa idiopática, la neuromielitis óptica (Enfermedad de Devic) <sup>(134)</sup>, etc. y con síndromes de desmielinización diseminada no recidivantes: Encefalomielititis aguda diseminada, Enfermedad de Marburg, Esclerosis difusa de Schilder, etc. <sup>(29)</sup> y por otro lado con enfermedades sistémicas con manifestaciones neurológicas recidivantes y multifocales, como ha sido descrito desde hace muchos años <sup>(16)</sup>, estas entidades son las vasculitis, las enfermedades autoinmunes como el Lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren <sup>(1)</sup> y el síndrome antifosfolípido <sup>(12,13,14,15,16,20)</sup>, este último puede simular la sintomatología de la EM en su forma brote remisión, sin embargo, su distinción clínica, radiológica y de laboratorio sigue siendo difícil debido a que comparten múltiples características <sup>(6,7)</sup>. En esta diferenciación la mayoría de las veces la presencia de autoanticuerpos séricos específicos para cada enfermedad autoinmunitaria marcan la pauta para el diagnóstico diferencial, sin embargo, se han encontrado anticuerpos antinucleares (ANA) positivos entre el 22.5%-81% de los pacientes con EM <sup>(4,5,9,27)</sup>, y distintas series comentan frecuencias de entre 5.5-8 y hasta 22% de distintos anticuerpos antifosfolípidos (aAp) en pacientes con EM <sup>(6,12,13,14,15,20)</sup> e incluso frecuencias de hasta 46.2% de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), en la mayoría de estos reportes los estudios se han realizado en muestras sericas y solo en pocos estudios se ha realizado determinación de anticuerpos anticardiolipina (AcL) en LCR en pacientes con esclerosis múltiple, encontrando en estos positividad hasta en 22% de los pacientes <sup>(19)</sup>. También se han descrito títulos detectables de anticuerpos anticardiolipina en LCR de pacientes con síndrome antifosfolípido primario y en pacientes con migraña <sup>(8)</sup>, sin embargo en sujetos sanos los títulos "normales" no han sido establecidos. En pacientes sanos se ha encontrado positividad para ANA en suero entre 5-20% según la técnica utilizada <sup>(5,10)</sup>, anticoagulante lúpico en 2%, y anticuerpos anticardiolipina hasta en 7.5% de estos pacientes <sup>(22)</sup>. En pacientes con lupus eritematoso sistémico se han reportado AcL en el LCR hasta en un 40% de los casos para IgG, pero se trata de reportes anecdóticos <sup>(21)</sup>. Todo lo anterior complica aun mas el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple con estas entidades, siendo considerados estos anticuerpos por algunos autores solo como marcadores de "desregulación inmunitaria no específica" <sup>(33)</sup>, pero sus títulos, significancia diagnóstica y fisiopatológica aun es incierta.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## JUSTIFICACION:

Existen muy pocos reportes en la literatura de series de casos de pacientes con Esclerosis Múltiple en la población mexicana (y menos aun en población del Hospital General de México), los estudios mexicanos mas recientes proponen un aumento en la incidencia de la enfermedad, sin embargo los estudios aun son pocos para demostrarlo, por lo cual es necesario conocer mas acerca de las características de estos pacientes, por otra parte, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el suero de pacientes con esclerosis múltiple esta bien establecida, lo cual constituye en los pacientes con presentaciones atípicas de la enfermedad un factor de confusión para realizar el diagnóstico diferencial con síndrome antifosfolípido. A pesar de esto la presencia de anticuerpos antifosfolípido en líquido cefalorraquídeo en estos pacientes tiene un significado incierto, y existen al respecto pocos reportes en la literatura, por lo cual el estudio pretende conocer mas de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes y a su vez esclarecer la presencia y títulos de estos anticuerpos en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple, y si es posible establecer su relación con distintas variables epidemiológicas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Analizar las características epidemiológicas y clínicas de una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple.
- Conocer la existencia y títulos de anticuerpos antifosfolípido en líquido cefalorraquídeo y suero en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer si las características clínicas y epidemiológicas de esta muestra de pacientes concuerda con lo reportado en la literatura nacional e internacional.
- Determinar si existe relación entre la titulación de anticuerpos antifosfolípidos en el líquido cefalorraquídeo comparados con el suero de pacientes con Esclerosis Múltiple.
- Observar la relación existente entre los títulos de anticuerpos antifosfolípidos con distintas variables epidemiológicas y clínicas (edad, sexo, lugar de procedencia, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento, severidad de la enfermedad, etc.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS:

- Las características clínico epidemiológicas de esta muestra de pacientes serán similares a la reportadas por la literatura nacional e internacional.
- Existe titulación de anticuerpos antifosfolipidos en el LCR de pacientes con Esclerosis Múltiple y esta titulación es homogénea en todos los casos.
- La titulación de anticuerpos antifosfolipidos en el LCR es directamente proporcional a la encontrada en suero.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

**CARACTERÍSTICAS GENERALES:** Se incluirá en el estudio a todos los pacientes con el diagnóstico de esclerosis múltiple posible o definida según criterios de *McDonald et al.*, (ANEXO 1), del servicio de neurología clínica del Hospital General de México captados a partir del mes de Octubre del 2002 y hasta el mes de Agosto del 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Ser paciente que cuente con expediente clínico en el servicio de neurología del Hospital General de México.
2. Paciente con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple o en protocolo de estudio para el diagnóstico de la misma según criterios diagnósticos de esclerosis múltiple modificados por McDonald et al.(23)
3. Autorización firmada por el paciente o sus familiares para su inclusión en el protocolo de estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes sin sospecha de esclerosis múltiple o que durante el protocolo de estudio para esclerosis múltiple se descarte dicha enfermedad.
2. Pacientes que no autoricen su participación en el estudio.
3. Pacientes que cumplan a su ingreso al protocolo o en algún momento del su estudio con criterios para síndrome antifosfolípido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VARIABLES

### VARIABLES UNIVERSALES:

**Edad:** en años cumplidos.

**Sexo:** masculino o femenino.

### VARIABLES DE INTERES PRIMARIO:

**Diagnostico de Esclerosis Múltiple:** Posible, o definida, según criterios de *McDonald W.I. et al.*(23)

**Tipo de variedad clínica:** Brote-remisión, secundaria progresiva, primaria progresiva o recurrente progresiva.

**Tiempo de evolución de la enfermedad:** Entendido como el tiempo transcurrido a partir del inicio de los síntomas atribuibles a Esclerosis Múltiple a la actualidad y expresado en años y/o meses.

**Escala de discapacidad:** Expresada en puntos de la escala de discapacidad extendida (EDSS) propuesta por *Kurtzke et al.*(17)

**Títulos de anticuerpos antifosfolípidos:** En suero y en líquido cefalorraquídeo, y reportados por subtipos IgG e IgM para complejo anticardiolipina+ $\beta$ 2 glicoproteína-1, y expresados en Unidades por mililitro.

**Prueba de anticuerpos no treponémicos (VDRL):** Determinada en LCR y suero y expresada como positiva o negativa.

**Glucosa en suero y LCR:** Expresada en miligramos por decilitro.

**Niveles de proteínas en LCR:** Expresados en miligramos por decilitro

**Numero de lesiones desmielinizantes en el SNC:** Expresadas numéricamente y evidenciadas por resonancia magnética (1,2,3...etc).

**Localización de lesiones desmielinizantes:** Evidenciadas por resonancia magnética encefálica y/o medular, y divididas en: a) Supratentoriales: periventriculares, yuxtacorticales, centro semioval, y otras. b) Infratentoriales: tallo cerebral, cerebelo, medula espinal.

**Bandeo oligoclonal en LCR:** Positivo o negativo.

**Potenciales evocados auditivos, visuales o somatosensoriales:** Normales o anormales.

## METODOS.

Se obtendrán Las características clínicas y epidemiológicas de cada paciente las cuales incluirán:

- Edad
- Genero
- Tiempo de evolución
- Tipo de diagnostico (posible o definida)
- Variedad clínica
- Escala de discapacidad extendida (EDSS) *Kurtzke et al* (17). Todo lo anterior mediante la elaboración de la historia clínica del paciente y/o a través del expediente clínico de la unidad de neurología del HGM, (según criterios modificados por *McDonald W.I. et al*). (23)
- El número y localización de lesiones desmielinizantes. Se obtendrá mediante la revisión de los estudios de resonancia magnética encefálica y medular de cada uno de los pacientes (cuando estén disponibles, y de disponer de varios se considerará como base el/los estudio(s) de imagen mas reciente(s) tomando como parámetro la presencia de lesiones hiperintensas en secuencia T2 o realizadas con gadolinio en cualquier secuencia (según criterios propuestos por *Barkhof F. et al*). (3,32).
- Estudios de bandedo oligoclonal de IgG (cuando estén disponibles). Estos se realizarán por la técnica de electroforesis por foco isoeléctrico de forma comparativa entre suero y LCR, considerándose positivas cuando existe patrón policlonal en suero y oligoclonal en LCR y negativas en una situación distinta a la ya mencionada. (*Anderson M. et al*) (2).
- Estudios de potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales. Se realizarán por técnicas convencionales (cuando estén disponibles) y se tomará como referencia el reporte escrito del estudio antes mencionado, sin importar la fecha de realización (de disponer de varios resultados se tomara como base el estudio mas reciente) categorizando los estudios en normal o anormal. (11)
- La obtención del LCR para los distintos análisis se realizara previa autorización del procedimiento firmada por el paciente, mediante la técnica estéril convencional atraumatica en decúbito lateral (*Thompson EJ et al*) (31) con punción en el espacio intervertebral de L3-L4, obteniendo en promedio 10ml de LCR. La muestra de suero se obtuvo mediante punción venosa periférica con volumen promedio de 10ml. La determinación de anticuerpos antifosfolipidos determinara anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM en liquido cefalorraquideo y suero de cada paciente mediante la técnica de ELISA modificada para LCR, elaborada por el laboratorio de estudios especiales del HGM. La determinación de proteínas en LCR se realizara por la técnica de turbidimetría, la determinación de glucosa serica y en el LCR se realizara por el método de glucosa hexocinasa, y la determinación de VDRL se realizara por técnica de hemaglutinación (RPR)

El análisis de los datos obtenidos se realizará de forma descriptiva para las variables clínicas, empleando promedio, mediana, moda, porcentajes y se utilizara gráficos de distribución y polígonos de frecuencia; para la correlación entre variables se utilizara la prueba de correlación de *Pearson*.

## RECURSOS

### RECURSOS HUMANOS

Se incluye en primer lugar al personal médico del servicio de neurología del HGM (médicos de base y residentes), realizando, bajo supervisión del tutor del protocolo, la historia clínica neurológica, realización de punción lumbar así como la interpretación y análisis de estudios paraclínicos. El personal de enfermería del servicio de neurología del HGM, tendrá a cargo la toma de muestras sanguíneas de los pacientes incluidos. El personal del laboratorio de estudios especiales del HGM llevara a cabo las determinaciones antes mencionadas de los líquidos corporales.

### RECURSOS MATERIALES

Se cuenta con los siguientes recursos materiales: el área de consulta externa del servicio de neurología clínica, así como el archivo clínico de la unidad, servicio de rehabilitación física en donde se realizan los estudios de potenciales evocados visuales y somatosensoriales, el servicio de audiología y foniatría del hospital en donde se realizan estudios de potenciales auditivos, el servicio de resonancia magnética, y el laboratorio de estudios especiales del Hospital General de México.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ETICA DEL ESTUDIO:

El estudio solo incluirá pacientes que bajo información previa del protocolo de investigación y del los procedimientos invasivos a realizar (punción lumbar y punción venosa), firmen consentimiento informado para participar en el mismo. Considerando como único procedimiento de riesgo la punción lumbar, siendo esta realizada por personal experto o altamente capacitado en el procedimiento, y con vigilancia estrecha de complicaciones mediatas y tardías (hemorragia, fistula, cefalalgia post-punción, infección, etc). El paciente podrá en todo momento decidir si continua o abandona el protocolo.

## CONSIDERACIONES ETICAS DEL ESTUDIO.

Este estudio no viola ninguno de los principios básicos de la Declaración de Helsinki (revisión de Hong Kong 1989), acerca de la investigación científica en humanos y específicamente en el rubro de investigación biomédica. Se cuenta con una carta de consentimiento informado en donde como lo considera la Declaración de Helsinki se informa al paciente el objetivo del estudio, el método a realizar, los beneficios esperados y riesgos potenciales del estudio y las molestias que puede acarrear; la cual será firmada por el paciente y un testigo en forma voluntaria.

Así mismo el presente proyecto se encuentra dentro de las normas que marca al respecto la Ley General de Salud en materia de Investigación (1987), en los artículos 100 y 103, acerca del procedimiento propuesto en este proyecto.

El riesgo del procedimiento a realizar en el presente estudio: PUNCION LUMBAR, realizado con las normas técnicas establecidas y especificadas (Anexo 4), implica un riesgo menor, que no expone la vida del paciente ni tiene graves implicaciones pronósticas para la vida y la función en caso de secuelas de la misma.

Así como será valorado por el comité de ética de la institución en donde se llevará a cabo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

El total de pacientes reclutados que cumplieron con los criterios de inclusión, ascendió a 12 pacientes, de los cuales 7 (58.3%) fueron mujeres y 5 (41.7%) fueron hombres. El promedio de edad fue de 32.9 años con un rango de 17 hasta 51 años, la mediana fue de 34.5 años y la moda, de 35 años. Para el sexo femenino el promedio de edad fue de 31 años (rango 17 a 41 años), para el sexo masculino el promedio de edad fue de 35.6 años (rango 19 a 51 años). La certeza del diagnóstico fue esclerosis múltiple *definida* en 10 pacientes y *posible* en los 2 restantes. Los dos pacientes con diagnóstico *posible* fueron del sexo femenino (por no cumplir con el criterio de diseminación temporal en ambos casos, según criterios de *McDonald, et al* <sup>(25)</sup>). En cuanto a la variedad de comportamiento clínico, el tipo más frecuente fue brote-remisión en 7 casos (58.3%), recurrente-progresiva en 2 casos (16.6%), secundaria progresiva en 2 casos (16.6%) y primaria progresiva en un caso (8.3%). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad en el momento del estudio fue de 5.8 años con un rango de 10 meses hasta 19 años, no existió diferencia significativa entre el tiempo de evolución para ambos sexos (5.8 vs. 5.6 años). En lo que respecta a la escala de discapacidad extendida de *Kurtzke* <sup>(19)</sup> el promedio fue de 4.75 puntos, es decir, ambulatorios en su mayoría, sin embargo, el rango osciló entre 1.5 hasta 8.0 puntos y al considerarlo por género, el sexo femenino tuvo una ligera tendencia a mostrar más puntos en la escala de discapacidad (4.5 vs. 4.9 puntos). Los sitios de lesiones clínicas se encontraron de la siguiente forma; con lesión en nervio óptico: 8 pacientes, en médula 7 pacientes, en cerebelo 7 pacientes, a nivel hemisférico 5 pacientes y en tallo cerebral 3 pacientes.

En cuanto a los estudios paraclínicos, los potenciales evocados visuales se realizaron en 8 pacientes (66.6%) y en 4 (33.4%) no pudieron realizarse; de los estudios realizados 6 fueron anormales (75%) y 2 normales. Los potenciales auditivos de tallo cerebral se realizaron en 5 pacientes (41.6%), y fueron anormales en 3 casos (60%) y normales en 2 casos. Los potenciales evocados somatosensoriales se realizaron en 7 pacientes (58.3%) y fueron anormales en todos los casos. Los estudios de resonancia magnética encefálica o medular se realizaron en 11 pacientes (91.6%) y el promedio de lesiones evidenciadas (compatibles con EM según criterios de *Barkhof et al.* <sup>(3)</sup>) fue de 3.8 lesiones (rango de 1-10 lesiones). La localización de las lesiones por IRMN, fue como sigue: médula en 7 pacientes (63.6%), periventriculares en 6 pacientes (54.4%), cerebelo en 3 pacientes (25%) y tallo en 2 pacientes (18.1%), e incluso una lesión frontal pseudo tumoral en un caso (caso no.7). El estudio de bandejo oligoclonal se determinó en 7 pacientes (58.3%), y se consideró positivo en 5 casos (71.4%), en los 5 casos el patrón electroforético encontrado fue policlonal en suero y oligoclonal en LCR.

El promedio de la determinación de glucosa en el suero fue de 107.9mg/dl, con rangos de entre 80-223mg/dl, mientras que en el líquido cefalorraquídeo fue de 81.41mg/dl, con rangos de 50-135mg/dl. Los niveles de proteínas en el LCR promedio fueron de 26.33mg/dl, y solo 3 pacientes tuvieron hiperproteinorraquia leve (38.90, 39.70 y 43.40mg/dl), tomando como

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

valor normal 15-35mg/dl según *Fishman RA* (41). Todos los pacientes tuvieron VDRL negativo en suero y en LCR.

En cuanto a las Inmunoglobulinas anti-complejo cardioplipina- $\beta$ 2 glicoproteína1, en el suero el promedio de títulos para la IgG fue de 1.939 U/ml (rango 0-3.82 U/ml) y para al IgM de 1.547 U/ml (rango 0-4.30 U/ml). Por otro lado en la determinación en LCR el promedio para IgG fue de 0.014U/ml (rango 0.010-0.026 U/ml), y para la IgM fue de 0.015U/ml (rango 0-0.158 U/ml). En cuanto a la determinación de IgG en suero, en los hombres los títulos tendieron a ser mas altos (promedio 2.292U/mL), en comparación con las mujeres (promedio 1.687U/mL).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

NO. CASO	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	VARIEDAD CLINICA $\pi$	TIEMPO DE EVOLUCION	EDSS	LESION CLINICA $\psi$
1	M	51 años	Definida	BR	3 años	5.0	M, NO
2	F	25 años	Definida	BR	2 <sup>a</sup> 7m	6.0	M, NO, T
3	F	17 años	Definida	RP	1 año	4.0	NO, C, M
4	F	25 años	Posible	BR	8 años	1.5	H, NO, C
5	F	35 años	Definida	SP	19 años	8.0	M, NO
6	F	39 años	Definida	BR	4 años	6.0	M, C, T, NO
7	M	34 años	Definida	BR	8 años	3.0	H
8	F	41 años	Posible	BR	3 años	4.0	H, T
9	M	32 años	Definida	SP	5 años	5.0	C, M, H
10	M	19 años	Definida	PP	10 meses	3.0	C, H
11	M	42 años	Definida	RP	12 años	6.5	M, NO, C
12	F	35 años	Definida	BR	2 años	5.0	NO, C

$\pi$  BR= brote remisión, RP=recurrente progresiva, PP= primaria progresiva, SP=secundaria progresiva.  
 $\psi$  NO=nervio óptico, M= medula, T=tallo, H=hemisféros, C=cerebelo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GENERO

HOMBRES  
42%

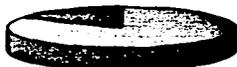


MUJERES  
58%

□ MUJERES  
■ HOMBRES

**GRAFICO 2. TIPO DE DIAGNOSTICO  
DE ESCLEROSIS MULTIPLE  
(Mc Donald 2001)**

**POSIBLE  
17%**

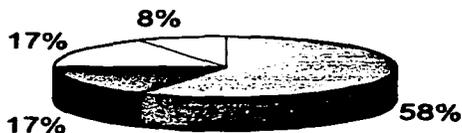


**DEFINIDA  
83%**

**■ DEFINIDA  
■ POSIBLE**

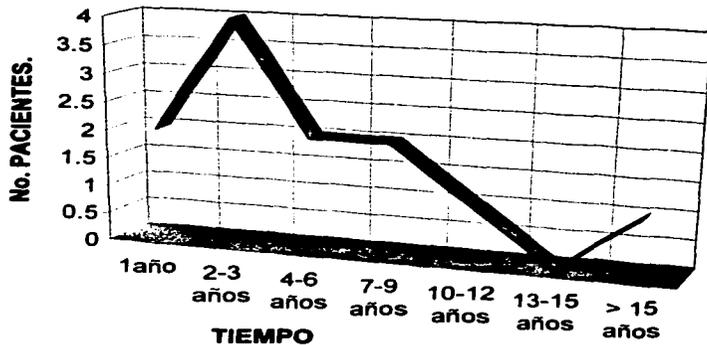
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRAFICO 3. DISTRIBUCION DE  
VARIEDAD DE COMPORTAMIENTO  
CLINICO DE LA EM**

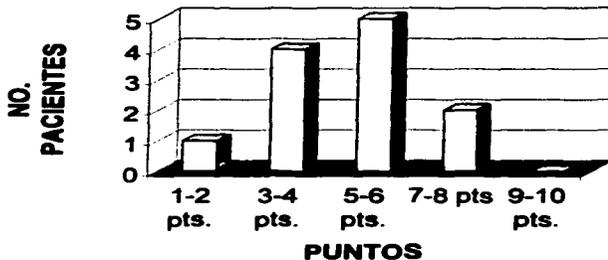


- BROTE REMISION
- RECORRENTE PROGRESIVA
- SECUNDARIA PROGRESIVA
- PRIMARIA PROGRESIVA

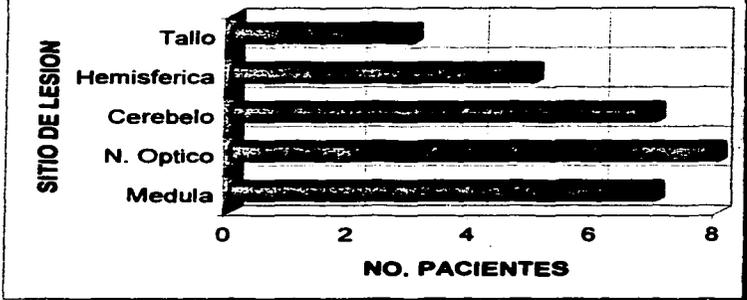
**GRAFICO 4. TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**



**GRAFICO 5. DISTRIBUCION DE  
PACIENTES SEGUN PUNTOS EN LA  
EDSS**



**GRAFICO 6. LOCALIZACION DE LESIONES CLINICAS**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS PARACLINICAS**

NO. DE CASO	PEV	PEATC	PESS	NO. DE LESIONES IRMN	LOC. LESIONES IRMN $\varphi$	BOC EN LCR
1	ND	Anormal	ND	4	T, M, NO	ND
2	Anormal	Anormal	Anormal	3	T, M	ND
3	Anormal	ND	Anormal	6	P, M	Positivo
4	Anormal	ND	Anormal	6	P, C, NO	Negativas
5	ND	ND	ND	2	M, NO	ND
6	ND	ND	ND	2	M, T	ND
7	Normales	Normal	Anormal	1	H $\delta$	Positivo
8	Normales	Normal	Anormal	4	P	Negativo
9	Anormal	Anormal	Anormal	3	M, P	Positivo
10	Anormal	ND	Anormal	6	P, C	Positivo
11	ND	ND	ND	5	M, P, C	ND
12	Anormal	ND	ND	ND	ND	Positivo

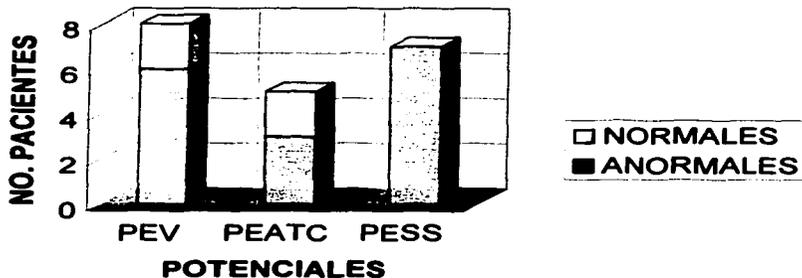
ND: No disponible, PEV= potenciales evocados visuales, PEATC=potenciales auditivos, PESS= potenciales evocados somatosensitivos, BOC= bandas oligoclonales.

$\varphi$  T=tallo, M=medula, NO=nervio óptico, C= cerebelo, P=periventricular.

$\delta$  Lesión frontal pseudotumoral

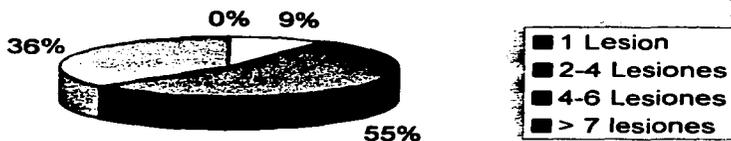
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### GRAFICO 7. RESULTADO DE POTENCIALES EVOCADOS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICO 8. NUMERO DE LESIONES  
POR IRMN**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

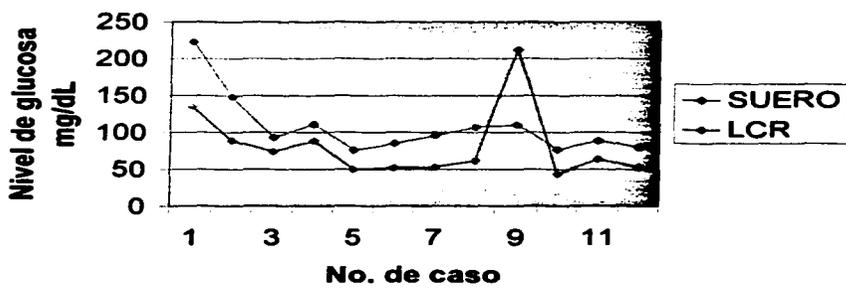
**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS**

NO. DE CASO	GLUC suero mg/dl	GLUC LCR mg/dl	PROT LCR mg/dL	VDRL SUERO	VDRL LCR	ANTI β2 glicoproteína 1?			
						SUERO		LCR	
						IgG	IgM	IgG	IgM
1	223	135	43.40	Neg	Neg	3.21	2.95	0.026	0.013
2	148	89	28.0	Neg	Neg	2.21	1.59	0.013	0
3	93	74	13.2	Neg	Neg	0	0	0.020	0.007
4	111	89	21.22	Neg	Neg	3.82	4.30	0.018	0.158
5	76	50	31.43	Neg	Neg	0.95	1.36	0.010	0
6	85	52	18.87	Neg	Neg	1.00	0.68	0.010	0
7	96	53	23	Neg	Neg	1.25	1.18	0.015	0
8	107	62	17.22	Neg	Neg	1.82	1.25	0.010	0
9	110	212	19.2	Neg	Neg	2.45	1.87	0.011	0.010
10	77	44	38.6	Neg	Neg	1.85	0.90	0.016	0
11	89	64	39.7	Neg	Neg	2.70	1.41	0.012	0
12	80	53	22.19	Neg	Neg	2.01	1.08	0.010	0

? Expresado en Unidades/militro.

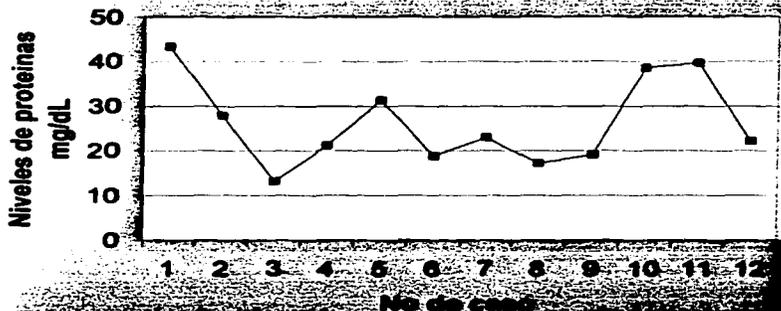
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICO 9. COMPARACION DE NIVELES DE GLUCOSA**

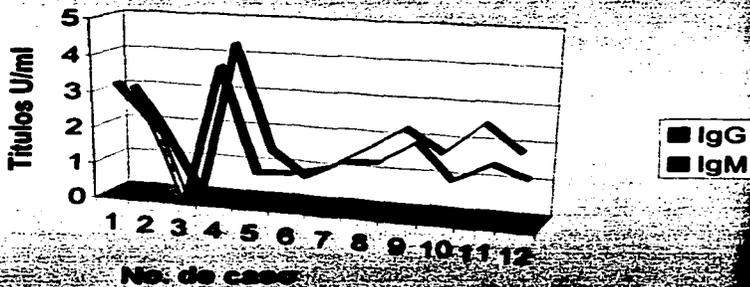


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

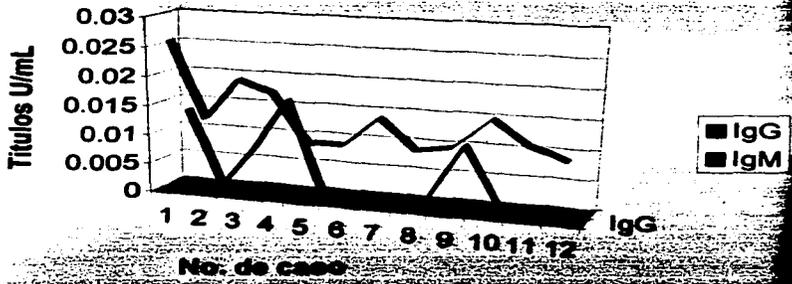
**GRAFICO 10. NIVELES DE PROTEINAS EN LCR**



**GRAFICO 11. TITULOS DE Igs ANTI-BETA2GP-1 EN SUERO**



**GRAFICO 12. TITULOS DE Igs ANTI-BETA2GP-1 EN LCR**



## DISCUSION.

México es considerado epidemiológicamente como un lugar de baja incidencia y prevalencia para Esclerosis Múltiple (EM) según la división geográfica propuesta por Kurtzke *et al.*<sup>(16)</sup>, los escasos estudios mexicanos reportan una prevalencia aproximada de 1.5 hasta 13 casos por cada 100,000 habitantes<sup>(6)</sup>, sin embargo, dichos números fueron obtenidos solo de pacientes internados en hospitales de tercer nivel, lo cual puede exagerar las estadísticas. Recientemente Velásquez Quintana *et al.*<sup>(42)</sup> realizó un estudio transversal mediante una encuesta en español validada en México por el Grupo Mexicano de Estudio de Esclerosis Múltiple que incluyó 337 pacientes de las zonas centro, sur y norte del país, encontrando como los estados con mas numero de casos a Morelos (105), Jalisco (90), Chihuahua (51), Sinaloa (48) y el Distrito Federal (35), sin embargo, no existió una muestra significativa de la zona sur, y los pacientes captados son predominantemente mestizos de estrato socioeconómico medio, es decir que no fue posible muestrear a la mayor parte de la población, además de que este estudio no incluyó pacientes que recibían atención en el Hospital General de México. A pesar de estas limitantes se corrobora la mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino (69.7%), y se encuentra a la fatiga, la depresión, el mareo, la neuritis óptica y la paraparesia como los síntomas y signos mas frecuentemente documentados en los pacientes mexicanos.<sup>(42)</sup>

En el presente estudio se corrobora, de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional y nacional, la frecuencia de múltiples variables epidemiológicas de los pacientes con EM, es de destacar que a pesar del numero reducido de pacientes incluido (n=12), se cumplió con la incidencia esperada para esta población, (al ser un estudio prospectivo a menos de un año -Octubre 2002 a Agosto del 2003 -), ya que según lo reportado en un estudio previo realizado a lo largo de 5 años en población del Hospital General, la incidencia anual es de 12.6 casos<sup>(40)</sup>.

A pesar de esta conconcordancia con el único estudio previo realizado al respecto en esta institución, es importante señalar que esta incidencia no puede tomarse como real, ya que existieron muchas limitantes para el reclutamiento adecuado de todos los posibles candidatos, pues no existió para muchos pacientes la posibilidad económica de completar su estudio con exámenes paraclínicos como RMN, BOC o estudios de neurofisiología, por otra parte, también influyó en el tamaño de muestra el hecho de que se intentó que todos los pacientes tuvieran diagnóstico de certeza de EM (definida), pues en este estudio el 83.4% de los pacientes tuvieron EM definida según criterios de McDonald<sup>(25)</sup>. Lo anterior posiblemente dejó fuera algunos pacientes que por no completar su estudio no pudieron incluirse hasta antes de la fecha de cierre de muestreo del estudio.

En lo que respecta a resultados, se encontró que el 58% de los pacientes fueron mujeres y el 42% hombres, el promedio de edad fue de 32.9 años con rango desde 17 hasta 51 años, lo cual esta de acuerdo con lo reportado en la literatura nacional e internacional <sup>(6, 12, 28, 40, 42)</sup>, como ya se comento 10 pacientes (83.4%) cumplieron con criterios para EM definida y solo 2 se clasificaron como EM posible. El 58% de los pacientes tuvieron una variedad de comportamiento clínico como brote remisión, 17% tuvieron una forma recurrente progresiva, otro 17% tuvieron una forma secundaria progresiva y un 8% una forma primaria progresiva. Lo anterior contrasta con lo reportado en la literatura de entre 80-85% de pacientes que inician con una forma brote remisión, y un 10-15% que inician como forma primaria progresiva <sup>(28,29)</sup>, esta disparidad esta explicada primero debido a que el tipo de evolución de nuestros pacientes fue tomado respecto a su comportamiento clínico actual, no al de inicio; y en segundo lugar debido al tiempo de evolución promedio de la enfermedad en los pacientes de esta muestra (5.8 años), con un rango de entre 10 meses y 19 años, lo cual posiblemente ocasiona que algunos de los pacientes incluidos se encuentren ya en fases progresivas de la enfermedad, pues esta reportado que el 10% de los pacientes que inician con forma brote remisión se comportarán de forma progresiva en los siguientes 10 años <sup>(29)</sup>. El tiempo largo de evolución de la enfermedad en los pacientes al momento del estudio, se puede explicar debido a que la gran mayoría de los pacientes estaban siendo tratados en otras instituciones o instancias medicas, con el diagnostico de EM o con otro distinto antes de llegar a esta institución, además de que esta reportado un gran retraso en el diagnostico (hasta 4.1 años) de esta enfermedad en nuestra población <sup>(40)</sup>.

En cuanto a la escala de discapacidad extendida (EDSS) el promedio encontrado fue de 4.75 puntos, es decir que incluyó pacientes completamente ambulatorios <sup>(anexo 1 y 2)</sup>, estos datos coinciden con lo reportado por González y Sotelo <sup>(12)</sup> en 1995 (52% < 4 puntos), sin embargo, esto solo refleja que la mayoría de los pacientes fueron completamente ambulatorios lo cual puede estar en relación con el promedio de tiempo de evolución que fue corto (5.8 años). Los sitios de lesión clínica mas frecuente fueron: nervio óptico (8=66.6%), medula (7= 58.3%) y cerebelo (7=58.3%), lo cual coincide aproximadamente con lo reportado en el estudio previo realizado por Luna Almeida en esta misma población, en el que se encontró afección del nervio óptico en el 61.9%, cerebelo en 61.9% y medula en 58.7% de los casos <sup>(40)</sup>.

En lo que respecta a estudios paraclínicos, se encontró un gran porcentaje de anomalía en los potenciales somatosensoriales (100%) y visuales (75%), lo cual contrasta con lo reportado por Luna Almeida, que reporto alteración en PESS en el 60.3% de los pacientes y en 50.7% de los PEV en su serie de pacientes <sup>(40)</sup>. Lo anterior quizás se deba a que el criterio de anomalía para los potenciales fue distinto en ambos estudios, incluyendo cualquier tipo de alteración en nuestro estudio y solo bloqueo de los mismos en el estudio previo.

En los estudios de RMN que se realizo en la mayoría de los pacientes (11), el promedio de lesiones fue de 4, y los sitios de lesión mas frecuentes fueron las

lesiones periventriculares y medulares, estos datos no son comparables con los del estudio de Luna Almeida, ya que solo se consideró como criterio la normalidad o anormalidad del estudio. Es de destacar la importante correlación que existió entre los sitios de lesión clínica y la lesión evidenciada por RMN. El bandedo oligoclonal (BOC) se realizó en poco más de la mitad de los casos (7=58,3%) y resultó positivo en 5 pacientes, es importante señalar que el bandedo oligoclonal se reporta con una especificidad del 95% para esclerosis múltiple en pacientes con cuadro clínico compatible, sin embargo, es posible que debido a que solo se tomó como positivo el patrón tipo 2 reportado por Anderson *et al.*<sup>(2)</sup> (oligoclonal en LCR y policlonal en suero), puede ser que los dos pacientes que resultaron negativos tuvieran el patrón tipo 3 que también puede ser compatible con EM, o que formen parte del 5% de pacientes con EM y BOC negativo.

Los niveles de glucosa y proteínas en el LCR fueron normales en la mayoría de los casos, pues solo 3 pacientes tuvieron una hipoproteinoorraquia leve (38-43mg/dL.), sin embargo, ningún caso sobrepasó el índice de albúmina normal para su edad según lo reportado por Anderson *et al.*<sup>(2)</sup>. En este muestra de pacientes no fue posible obtener el análisis citológico del LCR de forma confiable, por lo que no se incluyó en el análisis final, lo cual habría sido de utilidad para confirmar evidencia de proceso inflamatorio agudo o alteraciones de la permeabilidad de la barrera hemato-cefalorraquídea, a pesar de esta carencia, como ya se comentó no se encontró evidencia indirecta (hiperproteinoorraquia importante) de proceso inflamatorio, esto quizás sea a causa de que los pacientes que fueron incluidos en su mayoría no eran pacientes internados sino ambulatorios, lo que hace menos probable que estos pacientes se encuentren en fase de brote de la enfermedad que se traduzca en alteraciones inflamatorias del LCR.

Todos los pacientes tuvieron VDRL (anticardiolipina) negativos tanto en suero como en LCR, lo cual es importante para descartar otras entidades que puede cursar con VDRL positivo, como la infección viral, herpes genital, consumo de drogas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, sífilis, etc. En las determinaciones de inmunoglobulinas anti complejo cardiolipina-Ig-2 glicoproteína1, es pertinente señalar primero que en ningún caso se encontraron títulos "anormales", es decir, que se consideraran como positivos para síndrome antifosfolípido (>15 UI/ml). El promedio de títulos en el suero para IgG fue de 1.939 U/ml y de 1.547U/ml para la IgM, la diferencia entre ambas cifras no fue significativa. Al realizar la prueba de correlación de Pearson entre ambas variables se obtuvo un valor de correlación positivo de 0.878, y estadísticamente significativo, con una  $p < 0.001$ , es decir que ambas variables tendían a incrementarse juntas (relación directamente proporcional). Al realizar la prueba de correlación de los títulos de anticuerpos séricos con el resto de variables clínicas y epidemiológicas del estudio no se encontró correlación que fuera estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ). Por otra parte en las determinaciones en LCR el promedio para la IgG fue de 0.014 U/ml y para la IgM fue de 0.015 U/ml, también en estas determinaciones se realizó prueba de correlación de Pearson con otras variables, sin embargo, con ninguna existió correlación significativa, y solo se encontró una

correlación positiva y estadísticamente significativa de 0.805 ( $p < 0.001$ ) entre los títulos de IgM en suero y los títulos de IgM en LCR, además de encontrar una correlación positiva y significativa de 0.585 ( $p < 0.05$ ) entre los títulos de IgG sérica y de IgM en LCR.

Es decir que los niveles de Inmunoglobulinas tanto IgG e IgM en el suero tendieron a mantener una relación directamente proporcional entre sí y aumentan o disminuyen juntas. De igual forma los niveles de IgM en suero e IgM en LCR tienden a estar directamente relacionados pues al aumentar una se incrementa la otra, esta relación no fue válida para los niveles de IgG en suero y LCR, y por último los títulos de IgG sérica e IgM en LCR también se relacionaron de forma directamente proporcional. Es importante señalar que solamente para la IgG en suero existió diferencia significativa ( $p = < 0.040$ ) entre los hombres y las mujeres (2.292 U/ml vs. 1.687 U/ml en promedio respectivamente) tendiendo a ser más altos en los hombres.

Debido al tamaño de la muestra es difícil hacer afirmaciones o extrapolaciones categóricas, sin embargo, aparentemente en los pacientes con EM definida según los criterios de *McDonald*, los títulos de Inmunoglobulinas antifosfolípidos en suero son siempre bajos ( $< 4.20$  U/ml para IgM y  $< 3.82$  U/ml para IgG), y nunca cumplen de laboratorios para síndrome antifosfolípidos ( $> 15$  U/mL). Para las determinaciones en LCR no se cuenta con parámetros considerados como "normales" quedando como primicia que los niveles tienden a ser menores de 0.026 U/ml para IgG y menores de 0.158 U/ml para IgM, con la correlaciones antes mencionadas. Nuevamente es posible que los bajos títulos de inmunoglobulinas encontrados en general en el estudio se deban a que la mayoría de los pacientes se encontraban en periodo intercrítico, es decir, sin evidencia clínica de recaída o desmielinización aguda, lo cual puede disminuir los niveles de inmunoglobulinas, al no existir proceso inflamatorio agudo.

#### CONCLUSIONES:

Podemos concluir: 1) Las características clínicas de los pacientes con EM en esta muestra se asemejan con las reportadas en los estudios nacionales e internacionales previos, con una mayor frecuencia de afección medular y al nervio óptico como ocurre en la casuística japonesa, asociación que ya antes había sido notada; 2) Existen títulos de autoanticuerpos antifosfolípidos mesurables en el LCR de pacientes con EM, y estos tienden a ser más bajos que en el suero. 3) Los títulos de IgM en suero e IgM en LCR se correlacionan directamente entre sí, así como los niveles de IgG e IgM en suero. 4) No existió correlación entre estos títulos de inmunoglobulinas y otras variables clínicas o epidemiológicas de la enfermedad y, 5) No es posible aclarar, basados solo en este estudio, la utilidad diagnóstica de la determinación de estos autoanticuerpos en LCR y suero en el diagnóstico diferencial de la EM, por lo que serán necesarios estudios posteriores controlados que incluyan un perfil inmunológico completo y con una muestra más extensa para corroborar estos hallazgos.

## ANEXO 1. Escala de discapacidad extendida.

### EDSS (Expanded Disability Status Scale)

(John F. Kurtzke, *Neurology* 1983; 33: 1444-52.)

#### SISTEMAS FUNCIONALES

##### **FUNCIONES PIRAMIDALES:**

0. Normal.
1. Signos anormales sin discapacidad.
2. Mínima discapacidad.
3. Leve o moderada paraparesia o hemiparesia; o severa monoparesia.
4. Marcada paraparesia o hemiparesia; moderada cuadriparesia; o monoplejía.
5. Paraplejía, hemiplejía, o marcada cuadriparesia.
6. Cuadriplejía.
- V. Desconocido.

##### **FUNCIONES CEREBELOSAS:**

0. Normal.
1. Signos anormales sin discapacidad.
2. Ataxia leve.
3. Ataxia moderada troncal o de extremidades.
4. Ataxia severa de todas las extremidades.
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
- V. Desconocida.
- X. Si la paresia interfiere con la valoración.

##### **FUNCIONES DEL TALLO CEREBRAL:**

0. Normal.
1. Signos únicamente.
2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve.
3. Nistagmo severo, debilidad extracocular marcada o discapacidad moderada de otros nervios craneales.
4. Disartría marcada u otra discapacidad marcada.
5. Incapacidad para deglución o para hablar.
- V. Desconocido.

##### **FUNCIONES SENSITIVAS:**

0. Normal.
1. Parestesia disminuida o grafiestesia disminuida en una o ambas extremidades.
2. Disminución leve del tacto o dolor o batiestesia y/o disminución moderada de la parestesia en una o 2 extremidades; o únicamente disminución parestesia (con grafiestesia) en 3 o 4 extremidades.
3. Disminución moderada en el tacto o dolor o batiestesia, y/o pérdida de la parestesia en una o 2 extremidades; o disminución leve en el tacto o dolor y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 extremidades.
4. Disminución marcada en el tacto o dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en una o 2 extremidades; o disminución moderada en el tacto o dolor y/o disminución propioceptiva severa en más de 2 extremidades.

5. Pérdida de la sensación en una o dos extremidades o disminución moderada en el tacto o dolor y/o pérdida de la propiocepción de la mayoría del cuerpo por debajo de la cabeza.
  6. Sensación perdida por debajo de la cabeza.
- V. Desconocida.

**FUNCIONES INTESTINALES Y VESICALES:**

0. Normal.
  1. Tenesmo vesical, urgencia o retención leves.
  2. Tenesmo, urgencia, retención intestinal o vesical, o incontinencia urinaria esporádica.
  3. Incontinencia urinaria frecuente.
  4. Sondéo frecuente.
  5. Pérdida de la función vesical.
  6. Pérdida de la función vesical e intestinal.
- V. Desconocido.

**FUNCIONES VISUALES:**

0. Normal.
  1. Escotoma con agudeza visual (corregida) > de 20/30.
  2. Deterioro de la agudeza visual en el ojo con escotoma de 20/30 a 20/59.
  3. Deterioro de la agudeza visual en el ojo con gran escotoma o disminución moderada en los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
  4. Deterioro de la agudeza visual con una marcada reducción de los campos y agudeza visual máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 + agudeza visual máxima del ojo menos afectado de 20/60 o menos.
  5. Deterioro de la agudeza visual corregida < 20/200; grado 4 + agudeza visual máxima del ojo menos afectado de 20/60 o menos).
  6. Grado 5 + agudeza visual del ojo menos afectado máxima de 20/60 o menos).
- V. Desconocido,  
X. Se agrega si hay palidez transitoria.

**FUNCIONES MENTALES O CEREBRALES:**

0. Normal.
  1. Alteraciones del humor únicamente.
  2. Disminución leve del razonamiento.
  3. Disminución moderada del razonamiento.
  4. Disminución marcada en el razonamiento.
  5. Demencia.
- V. Desconocido.

**OTRAS FUNCIONES:**

0. Ninguna.
  1. Cualquier otro hallazgo neurológico atribuido a E.M. (especificar).
- V. Desconocido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO NO. 2

### EDSS (Expanded Disability Status Scale)

(John F. Kurtzke, *Neurology* 1983; 33: 1444-52.)

0. Examen neurológico normal (sistemas funcionales grado 0; se acepta grado cerebral 1).
- 1.0 Ninguna incapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (grado 1, excluyendo grado 1 cerebral).
- 1.5 Ninguna incapacidad, signos mínimos en mas de un sistema funcional (mas de grado 1 excluyendo grado 1 cerebral).
- 2.0 Incapacidad mínima en un sistema funcional (un sistema funcional grado 2 y los otros 0 ó 1).
- 2.5 Incapacidad mínima en 2 sistemas funcionales (2 sistemas funcionales grado 2, otros 0 ó 1).
- 3.0 Incapacidad moderada en un sistema funcional (un sistema funcional grado 3, otros 0 ó 1), o incapacidad leve en 3 o 4 sistemas funcionales (3/4 sistemas funciones grado 2, otros 0 ó 1). Totalmente ambulatorios.
- 3.5 Totalmente ambulatorio pero con incapacidad moderada en un sistema funcional (uno grado 3) y 1 o 2 sistemas funciones grado 2, o 2 sistemas funcionales grado 3, o 5 sistemas funcionales grado 2 (otros 0 ó 1).
- 4.0 Totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente por aprox. 12 horas al día a pesar de presentar discapacidad relativamente severa consistente en: un sistema funcional grado 4 (otros 0 ó 1), o combinaciones de grados menores excediendo los límites de los incisos anteriores. Es capaz de caminar sin ayuda o descanso hasta 500m.
- 4.5 Totalmente ambulatorio sin ayuda, capaz de trabajar todo el día, aunque presenta alguna limitación para su actividad diaria o requiere asistencia mínima, usualmente consistente en: un sistema funcional grado 4 (otros 0 ó 1) o combinaciones de grados menores excediendo los límites de los incisos previos. Capaz de caminar sin ayuda o descanso hasta 300m.
- 5.0 Ambulatorio sin ayuda o descanso por aprox. 200m, discapacidad severa lo suficiente para limitar sus actividades diarias, usualmente consistente en: un sistema funcional grado 5 (otros 0 ó 1), o combinaciones de grados menores que exceden los anteriores incisos.
- 5.5 Ambulatorio sin ayuda o descanso por aprox. 100m, discapacidad severa suficiente para no realizar sus actividades diarias usualmente consistente en: un sistema funcional grado 5, otros 0 ó 1; o combinaciones de grados menores excediendo el inciso 4.
- 6.0 Asistencia intermitente o unilateral constante para caminar aprox. 100m con o sin descanso. Equivalente a mas de 2 sistemas funcionales con grado 3 o mayor.
- 6.5 Asistencia bilateral constante para caminar aprox. 20m sin descansar, equivalente a mas de dos sistema funcionales grado 3 o mayor.
- 7.0 Incapacidad para caminar, aprox. 5m aun con ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas, aunque en ella se trasladada solo. Usualmente equivale a combinaciones de mas de un sistema funcional con grado 4 o mayor.
- 7.5 Incapaz de dar mas de algunos pasos, restringido a silla de ruedas, puede necesitar ayuda para transportarse, puede trasladarse solo pero no por todo el día. Usualmente representa combinaciones de mas de un sistema funcional grado 4 o mayor.
- 8.0 Esencialmente restringido a cama o silla, aunque puede esta la mayor parte del día fuera de cama, conserva muchas funciones de cuidado personal, tiene un eficaz uso de los brazos. Usualmente representa combinaciones en varios sistemas funcionales con grado mayor de 4.
- 8.5 Esencialmente restringido a cama la mayor parte del día, tiene en general un eficaz uso de los brazos, preserva algunas funciones de cuidado personal. Usualmente representa combinaciones de muchos sistemas funcionales con grados mayores de 4).
- 9.0 Restringido a cama sin ayuda, se puede comunicar y comer.
- 9.5 Totalmente dependiente, paciente permanentemente encamado, incapaz de comunicarse efectivamente o de deglutir eficazmente.
- 10.0 Muerte por Esclerosis Múltiple.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ANEXO 3. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE (Modificados por McDonald)<sup>25</sup>

(McDonald W.I. *Ann Neurol*, 2001;50:121-27)

PRESENTACION CLINICA	DATOS ADICIONALES PARA EL DX DE EM DEFINIDA *
Dos o mas ataques + evidencia clinica objetiva de 2 o mas lesiones...	Ninguna. O
Dos o mas ataques + evidencia clinica objetiva de una lesión...	Diseminación espacial demostrada por RMN. ó Dos ó mas lesiones detectadas por RMN compatibles con EM + BOC positivas.ß ó Esperar un ataque posterior que implique lesión en un sitio anatómico distinto.
Un ataque + evidencia clinica objetiva de dos o mas lesiones	Diseminación temporal demostrada por RMN@ ó Segundo ataque clínico.
Un ataque + evidencia clinica objetiva de una lesión (presentación monosintomatica)	Diseminación espacial demostrada por RMNF ó Dos o mas lesiones detectadas por RMN compatibles con EM + BOC positivas y Diseminación en tiempo demostrada por RMN ó Segundo ataque clínico.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	BOC positivas y Diseminación espacial demostrada por 1) Nueve o mas lesiones encefálicas en T2, ó 2) Dos o mas lesiones en la medula espinal, ó 3) 4-8 lesiones encefálicas + una lesión espinal. ó PEV anormales asociados a 4-8 lesiones encefálicas + 1 lesión medular demostradas por RMN. y Diseminación temporal demostrada por RMN ó Progresión continua por mas de un año.

\* Si los criterios están incompletos el diagnostico es de Esclerosis Múltiple Posible.

O No debe existir mejor explicación para el cuadro clínico. No son necesarios otros estudios, pero si la RMN o las BOC son negativas deberá reconsiderarse el diagnostico.

F La diseminación espacial deberá cumplir los criterios de *Barkhof, et al.*<sup>(1)</sup>

ß Las bandas oligoclonales en LCR, no en suero, ni inferidas por aumento en indice de IgG.

@ Deberá cumplir criterios de diseminación temporal.

PEV= Potenciales Evocados Visuales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO 4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR ASI COMO NORMAS DEL PROCEDIMIENTO.

### Las indicaciones de la punción lumbar son:

1. Extracción de LCE para su estudio.
2. Extracción de LCE con fines terapéuticos.
3. Aplicación de medicamentos en el espacio subaracnoideo (prácticamente en desuso)

### Las contraindicaciones de la punción lumbar son de dos tipos:

#### ABSOLUTAS:

1. Infecciones de la piel o tejido subcutáneo en el sitio de punción. Tales como erisipela, furúnculos, carbuncos, etc.

#### RELATIVAS:

1. Septicemia o infección sistémica grave.
2. Hipertensión endocraneana especialmente la causada por lesiones neoplásicas o abscesos cercanos a los ventrículos, ya que se puede causar herniación de las amígdalas cerebelosas en el primer caso, y apertura del absceso a los ventrículos en el segundo caso, resultando en muerte cualquiera de estas dos complicaciones.
3. Trombocitopenia importante (generalmente menor de 30mil) o que curse el paciente con un síndrome hemorragiparo y/o tome anticoagulantes.

### COMPLICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR:

Son poco frecuentes y raramente tienen un pronóstico severo si el juicio clínico es usado en la realización del procedimiento y se toman en cuenta las contraindicaciones ya mencionadas.

Cuando llegan a ocurrir complicaciones graves como enclavamiento amigdalar con coma y muerte posterior por compromiso de la circulación del tallo, usualmente no se realizó un examen neurológico previo y no se tomaron en cuenta las precauciones antes señaladas. Las complicaciones más frecuentes del procedimiento son:

1. Dolor a nivel de la raíz dorsal en el momento de la punción por irritación con la aguja el cual es breve t raramente causa síntomas persistentes.
2. Dolor en el sitio de punción debido a dificultad durante el procedimiento por alteraciones de la morfología normal de la columna vertebral. Se han reportado casos raros de punción de discos intervertebrales, vértebras, caretas interarticulares venas sinusoides de las vértebras.
3. La osteomielitis, la hemorragia extradural o el absceso extradural ocasionalmente han sido referidos.
4. Signos de meningismo transitorios pueden ocurrir ocasionalmente.
5. Meningitis aséptica o secuelas tóxicas debidas a la presencia de material extraño en la aguja de desinfectantes o detergentes (meningitis química) son raramente reportadas
6. Parálisis permanente o temporal de los nervios craneales III y VI u otros puede ocurrir en presencia de un bloqueo subaracnoideo parcial o total

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

7. La complicación más frecuente es la cefalea postpunción. Esta aparece como una complicación definitiva en el 15 al 30% de los pacientes. Generalmente es occipital, acompañada de dolor en el sitio de la punción y parte posterior del cuello. Usualmente se presenta cuando los pacientes al levantarse del decúbito o movimientos rápidos de la cabeza, y empeora con la tos, movimientos bruscos y compresión yugular. Si llega a ser severa se acompaña de vómito, vértigo, tinnitus, visión borrosa. Si la complicación es leve transitoria dura 1-2 horas, si es moderada de 1-2 días y si es severa 1 semana a 10 días o 2 semanas. El tratamiento es a base de reposo en cama e hidratación abundante. En casos severos se recurre a un parche hemático.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Alexander EL. Malinow K. et al. Primary Sjögren syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med*, 1986; 104: 323-330.
2. Anderson M. Alvarez-Cermeño J. et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 1994; 57: 897-902.
3. Barkhof F. Filippi M. Miller DH et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 1997; 120: 2059-2069.
4. Bared S. Goodman AD. Mattson DH. Frequency of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*, 1995; 45: 384-385.
5. Collard RC. Koehler RPM. Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*, 1997; 49: 857-861.
6. Corona T. Rodríguez JL. Otero E. et al. Multiple Sclerosis in Mexico: Hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, México city. *Neurología*, 1996;11: 170-173.
7. Cuadrado MJ. Huges GRV. Huges (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheuma Diseases Clin North Am*, 2001; 27:
8. Cuadrado M J. Munther A. et al. Can neurologic manifestations of Huges (antiphospholipid) syndrome be distinguished from Multiple Sclerosis?. *Medicine*, 2000; 79: 57-68.
9. D'Olahaberrague L. Levine SR. et al. Specificity, isotype, and titer distribution of anticardiolipin antibodies in CNS diseases. *Neurology*, 1998; 51: 1376-1380.
10. Dore-Duffy P. Donaldson JO. Rothman BL. Zurier RB. Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1982; 39: 504-506.
11. Fulford KWM. Catterall RD et al. Acollagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain*, 1972; 95: 373-386.
12. González O. Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in México?. *Journal of Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 1995; 59:528-530.
13. Gronseth GS. Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology*, 2000; 54:1720-1725.
14. Heinzllef O. Weill B. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72: 647-649.

15. Huges GRV. The antiphospholipid syndrome and "Multiple sclerosis". *Lupus*, 1999; 8: 89.
16. Ijdo JW, Conti-Kelly AM. et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS?. *Lupus*, 1999; 8: 109-115.
17. Karussis D, Leker RR. et al. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: Do they represent a new nosological entity?. *Ann Neurol*, 1998; 44: 629-634.
18. Kurtzke John F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: parts I y II. *Acta Neurol Scand*, 1975; 51:110-157.
19. Kurtzke John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983;33: 1444-52.
20. Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *NEJM*, 2002; 346: 752-763.
21. Lolli F, Matá S, Baruffi MC, Amaducci L. Cerebrospinal fluid anticardiolipin antibodies in neurological diseases. *Clin Immunol & Immunopathol*, 1991;59: 314-321.
22. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-SLE disorders. *Ann Intern Med*, 1990; 112: 682-698.
23. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiples sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain*, 1999; 122: 2279-2295.
24. Marullo S, Clauvel JP, Intrator L. et al. Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. *J Rheumatol*, 1993; 20: 747-749.
25. McDonald, Ian W, Compston A, Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 50: 121-127.
26. Molad Y, Sidi Y. et al. Lupus anticoagulant: Correlation with magnetic resonance imaging of brain lesions. *J Rheumatol*, 1992; 19: 556-561.
27. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA. Et al. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 2002; 34: 378-283.
28. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B. Multiple Sclerosis. *NEJM*, 2000;28: 938-952.
29. O'Connor, Paul. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 2002; 59(supp 3):S1-S33.
30. Olvera-Rabiela JE, Rabiela Cervantes MT et al. Multiple sclerosis in Mexico: Light and electron microscopic study of two cases. *Neurology*, 1971;21: 720-727.
31. Pozzilli C, Bastianello S. et al. Antinuclear antibodies and MRI activity in multiple sclerosis. *Neurology*, 1998; 51: 650.
32. Sastre-Garriga J, Reverter JC. et al. Anticardiolipin antibodies are not useful screening tool in a nonselected large group of patients with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 49: 408-411.
33. Scolding Neil. The differential diagnosis of Multiple Sclerosis. *J Neuro Neurosurg & Psychiatry*, 2001; 71(supp II): ii9-15.



34. Scott TF, Hess D, Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 917-920.
35. Thompson EJ, et al. Cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 1995; 59:349.
36. Tintoré M, Rovira A, Martínez M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 702-706.
37. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology*, 2003; 60: 27-30.
38. Tourbah A, Clapin A, et al. Systemic autoimmune features and Multiple Sclerosis: A 5 year follow-up study. *Arch Neurol*, 1998; 55: 517-521.
39. Wingerchuk DM, Hogancamp WF. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999; 53: 1107-1114.
40. Luna, Almeida Rogelio. Esclerosis Múltiple en el servicio de Neurología del Hospital General de México, 1995-2000. *Tesis de Posgrado en Neurología, Facultad de Medicina UNAM*. Noviembre, 2000.
41. Fishman, R.A. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia, PA: Saunders 1992.
42. Velásquez Quintana M, Macías Islas M, A, Rivera Olmos V, Lozano Zarate J. Esclerosis Múltiple en México: Un estudio multicéntrico. *Rev Neurol*, 2003; 36:1019-22.
43. Alter, Milton, Olivares, Ladislao. Multiple sclerosis in México. *Arch Neurol*, 1970; 23: 451-59.
44. Rodríguez García, A, Sotelo Morales J. Esclerosis Múltiple en México. *Salud Pública de México*, 1981; 23 (5): 451-56.
45. De la Maza, M, García J, et al. Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. *Rev Neurol*, 2000; 31: 494-5.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN