



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO. HOSPITAL REGIONAL "GENERAL
IGNACIO ZARAGOZA"
ISSSTE.**

**DETECCIÓN DE SOBREDIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE, TRAS LA APLICACIÓN DE CRITERIOS
RADIOLÓGICOS A LAS LESIONES HIPERINTENSAS EN IMAGEN
PONDERADA EN T2".**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA.**

PRESENTA:

DR. GARCIA ALVAREZ JULIO

ASESORES:

DR. CRUZ NUÑEZ LEOBARDO.

DRA. SANTOS MONTER ROSILDA



MEXICO, DF.

AGOSTO 2014.



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.

NUMERO DE FOLIO:

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

ISSSTE.

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

DR. VICTOR GARCIA BARREF

COORDINADOR DE CAPACITACION DESARROLLO E INVESTIGACION.
HOSPITAL REGIONAL "GRAL IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE.

DR. ARMANDO PEREZ SOLARES

JEFE DE ENSEÑANZA. HOSPITAL REGIONAL "GRAL IGNACIO ZARAGOZA
ISSSTE"

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

ISSSTE.

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

DRA. KARLA BERTA SANCHEZ VARGAS

JEFA DE SERVICIO DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA.
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA. COORDINADOR DE
CURSO IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA.

DR. CRUZ NUÑEZ LEOBARDO

MEDICO ADSCRITO DEL AREA DE TOMOGRAFIA EN EL SERVICIO DE
IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA. HOSPITAL REGIONAL
"GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE. COORDINADOR DE TESIS.

DRA. SANTOS MONTER ROSILDA

MEDICO ADSCRITO DEL AREA DE NEUROLOGIA EN EL HOSPITAL REGIONAL
"GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE. COORDINADOR DE TESIS.

ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN.....	5
DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
HIPOTESIS.....	8
MARCO TEORICO.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVO ESPECIFICO.....	18
JUSTIFICACION.....	18
METODOLOGIA.....	20
PROCEDIMIENTO PARA LA CAPTURAR LA INFORMACION Y DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	21
RECURSOS HUMANOS.....	21
FINANCIAMIENTO.....	22
ASPECTOS ETICOS.....	22
RESULTADOS	23
ANEXOS.....	31
DISCUSION.....	32
CONCLUSION	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

RESUMEN

Definición: La EM es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes.

No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que inducirían la formación de placas. Al parecer los CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran hacia el SNC atravesando la barrera hemato-encefálica.

Existe una distribución de características irregulares a lo largo del mundo, detectándose mayores frecuencias entre los 40-60° de latitud norte. En Europa, las prevalencias son elevadas, entre 100-150 casos/105 habitantes en el Reino Unido y países escandinavos, al igual que en EE.UU. y Canadá

Justificación: El propósito del estudio, fue el de tratar de detectar la frecuencia del sobrediagnóstico de Esclerosis Múltiple, mediante la aplicación de los criterios radiológicos de lesiones hiperintensas en T2 en resonancia magnética de encéfalo, considerando este estudio conveniente para detectar posibles fallas en el diagnóstico clínico, con fin de corregir y para establecer pautas de diagnóstico en nuestro servicio, que puedan ser utilizadas en centros que como el nuestro no cuenten con servicio de neuroradiología, por ejemplo, pero que si tengan contacto con pacientes con la enfermedad.

Resultados: En el presente estudio nos permite diferenciar que con un porcentaje de hasta el 76.1 % y un 23.9 % de los que no presentan estas lesiones en los pacientes analizados respecto a los que si las tienen. El rango de edad nos encontramos con un predominio de los pacientes en edad productiva de porcentaje hasta el 55 %. Se demostró un predominio de mujeres respecto a los varones con relación de 52 y 47 %. El motivo de envío para resonancia magnética más frecuente fue el de las patologías parenquimatosas (36.4%), seguido de las tumorales (35.1%), encontrando en las de origen vascular como tercer sitio (28.5%), de los que pacientes con mas de 3 criterios de Barkhof hasta un (83.9%), y con menos de 3 criterios positivos (16.1%). en diagnosticos finales agregados se hayó con patologías tumorales(22.1%), vasculares (18.6%) propias del parénquima encefálico (16.1%), lesiones extraencefalicas (10.3%) y sin evidencia de alteraciones morfológicas (32.2%).

Palabras clave: Esclerosis multiple, hiperintensas, T2, Barkhof.

SUMMARY

Definition: MS is an inflammatory demyelinating disease, chronic, autoimmune and that affects the entire central nervous system. It is the leading cause of nontraumatic neurological disability among young adults.

It is unclear nature of this factor while considering that would be involved viral and autoimmune diseases, which would induce plaque formation. CD4 + activated apparently adhere to the surface of endothelial cells of the vasculature and CNS CNS migrate across the blood brain barrier.

There is an uneven distribution of characteristics along the world, higher frequencies detected between 40-60 ° north latitude. In Europe, the prevalence is high, between 100-150 cases / 105 inhabitants in the United Kingdom and Scandinavian countries, as well as in the USA and Canada

Rationale: The purpose of the study was to try to detect the frequency of overdiagnosis of multiple sclerosis by application of radiological criteria T2 hyperintense lesions on brain MRI, considering this convenient study for faults diagnosis clinician, to correct and to establish guidelines for diagnosis in our service, that can be used in centers like ours do not have neuroradiology service, for example, but if you have contact with patients with the disease.

Results: In the present study allows us to differentiate that with a rate of up to 76.1% and 23.9% of those without these lesions in patients analyzed for which if any. The age range we find a predominance of patients of working age percentage to 55%. A predominance of females compared to males in relation to 52 and 47% was demonstrated. The reason to send more frequent MRI was parenchymal pathology (36.4%) followed by the tumor (35.1%), finding in the vascular origin of third site (28.5%) of those patients with more than 3 Barkhof criteria up (83.9%), and less than 3 positive criteria (16.1%). Final diagnoses in Hayo aggregates with tumor pathology (22.1%), vascular (18.6%) own the brain parenchyma (16.1%), extraencefalicas lesions (10.3%) and no evidence of morphological alterations (32.2%).

DEDICATORIA

“Con todo cariño a dios, a mis hermosos hijos y mi linda esposa que con aquellos días enteros de paciencia que nos esforzamos en tolerar y gracias a su comprensión y compañía contribuyeron a alcanzar esta meta, merito de todos”

AGRADECIMIENTOS

Hoy y siempre agradezco a mis profesores y amigos. En especial al Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” que nos dio las armas para el conocimiento y nuestra formación.

Gracias a nuestros pacientes ya que a ellos nos debemos y por ellos existimos. Y más aún agradezco a Dios, y a la vida: No existe el miedo solo hace falta un poco de convicción...

Y un agradecimiento especial a nuestro maestro y amigo, el Dr. Francisco Ayala González (Q. E. P. D.), siempre lo recordaremos y lo llevaremos en nuestros corazones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nos propusimos realizar una evaluación de las lesiones hiperintensas en parénquima cerebral con la adquisición T2 de Resonancia magnética, para determinar aquellas compatibles con esclerosis múltiple, en los pacientes que acuden al servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del hospital regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE en un periodo comprendido entre abril de 2011 a julio 2014.

HIPOTESIS

La valoración en encéfalo de las lesiones sospechosas de esclerosis múltiple por resonancia magnética tiene una incidencia aproximada o mayor a la descrita en la literatura.

Esta modalidad es de elección para la selección, diagnóstico y seguimiento de los casos de esclerosis múltiple y ha surgido como un método confiable y eficaz para la detección precoz de esta misma, obviamente apoyando a las manifestaciones clínicas de manera sencilla, rápida y precisa.

MARCO TEORICO

Definición

La EM es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes.

Clasificación

La EM se clasifica en varios subtipos basándose en el curso clínico:

- *Remitente-recurrente*: cerca del 85% de los pacientes debutan con esta forma, se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones.
- *Secundariamente progresiva*: aparece 10-20 años después de la instalación de la forma remitente-recurrente, las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son remplazadas por un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos a lo largo de meses a años, suelen quedar secuelas neurológicas y se considera la progresión de las lesiones tempranas.
- *Primariamente progresiva*: sólo 15% de los pacientes con EM se presentan con síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio. Generalmente los síntomas son mielopáticos.
- *Progresiva-recurrente*: es un subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas raras sobreimpuestas a una progresión lenta. A diferencia de la forma remitente-recurrente, este subtipo tiene escasez de lesiones cerebrales y espinales en la resonancia magnética, también difiere patológica, inmunológica y clínicamente (personas de mayor edad, razón mujer:hombre 1:1)

Etiología

Aunque la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes no se conoce bien, numerosos estudios sugieren que las diferentes enfermedades autoinmunes son consecuencia de la interrelación de factores desencadenantes intrínsecos (genéticos, inmunológicos y endocrinos), extrínsecos (ambientales) y fenómenos estocásticos.

Los factores intrínsecos son complejos, habiéndose descrito múltiples polimorfismos genéticos en genes implicados en la respuesta inmunológica y/o en moléculas del tejido diana. Se han demostrado defectos de la inmunorregulación a varios niveles en las enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple (EM), que pueden

revertir en determinadas situaciones o por el efecto de algunas terapias, incluidas las utilizadas en la EM. En concreto, la tolerancia específica frente a antígenos del sistema nervioso central (SNC) es fundamental para la prevención de la EM y/o de su actividad. En esta revisión se sintetizan los hallazgos recientes sobre las poblaciones de células reguladoras en la patogenia de la EM, los efectos sobre estas células de las diferentes terapias utilizadas en la EM y las posibles implicaciones de la terapia celular en esta enfermedad.

La hipótesis más aceptada actualmente postula que la EM es el resultado de una determinada *predisposición genética* y de un *factor ambiental no conocido* que provocarían células T autorreactivas que, tras un periodo de latencia –10 a 20 años según algunos autores– serían activadas por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización.

No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que inducirían la formación de placas. Al parecer los CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran hacia el SNC atravesando la barrera hemato-encefálica.

Esto se continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y oligodendrocitos pueden causar la desmielinización directamente por inmunidad celular, bien por la activación del complemento que induciría una citólisis, encontrándose fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en los pacientes afectados de EM o bien indirectamente por inmunidad humoral induciendo la activación de macrófagos y células de la microglia que por medio del complejo trimolecular –formado por receptores de la célula T, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II– producirían citoquinas, como el factor α de necrosis tumoral y el interferón γ que generarían reacciones de nitrooxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticos y lipolíticos.

Otros factores también implicados en la solubles de las células T, como la perforina, la interacción del antígeno Fas con su ligando, la interacción de CD8+ con el complejo mayor de histocompatibilidad I, la infección viral persistente, siendo de éstas la más frecuente la producida por el herpes virus tipo 6, que incluso en sujetos normales puede dar una clínica que remeda la EM.

Este modelo basado en la inmunidad celular es el que se acepta actualmente, aunque se cree que pueden existir otros mecanismos patogénicos, lo que daría lugar a otros patrones de la enfermedad; así el patrón I-la condicionaría una desmielinización mediada por anticuerpos; el patrón II o *dying-back*, es decir, la apoptosis o muerte de los oligodendrocitos; el patrón III es la pérdida progresiva de oligodendrocitos unida a desmielinización; el patrón IV con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos; y por último el patrón V, destrucción de la mielina con preservación de los oligodendrocitos toxicidad de los oligodendrocitos serían productos.

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado para el desarrollo de EM están: infecciones virales, especialmente por el virus de Epstein-Barr, sexo femenino, poca exposición a luz solar (deficiencia de vitamina D), tabaquismo, historia familiar/genética, vivir en latitudes altas y nacer en mayo. Las enfermedades de origen viral que se han relacionado con la etiología de la EM son la enfermedad por el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL- 1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr.

Este último es el que se asocia más fuertemente ya que cerca de 100% de los pacientes con EM son seropositivos para el virus de Epstein-Barr comparado con el 90% de los controles, esta diferencia es mayor en algunas poblaciones de niños con EM, por lo cual su papel no está bien definido. La EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes, así mismo, las mujeres tienen un curso clínico diferente principalmente remitente- recurrente y los hombres tienden a presentar formas progresivas y con peor pronóstico.

Ningún otro factor es tan fuertemente asociado al riesgo de EM que la latitud, estas es más frecuente al norte y sur del ecuador; así mismo se relaciona con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología) y las bajas concentraciones de vitamina D, tal es así, que Dean demostró un bajo riesgo en migrantes de Reino Unido que se mudaron a la soleada Sudáfrica. Otro estudio prospectivo encontró que el consumo de vitamina D redujo en 40% el riesgo de desarrollo de EM. La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras que se piensa son responsables de la asociación entre niveles bajos de esta vitamina y el desarrollo de EM. El humo de cigarro es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo y empeoramiento de la EM.

Las personas que fuman 20-40 cigarrillos por día tienen 2 veces el riesgo de desarrollar EM comparado con no fumadores, y además, fumar empeora la progresión de la enfermedad. El humo de cigarro afecta el flujo y la activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos, incrementa la expresión de la activación de los marcadores Fas (CD59) en los linfocitos B y TCD4. Fumar también se asocia con incrementos en la proteína C reactiva, IL6 y metabolitos urinarios de tromboxano que son marcadores importantes en la inflamación y enfermedades autoinmunes. Datos de modelos animales indican que fumar también aumenta la expresión de la metaloproteinasa. El fumar tiene efectos antiestrogénicos a través de la creación de formas inactivas de 2-hidroxicateolestrógenos y afecta el balance hormonal en mujeres, que afecta a su vez el balance TH1-TH2 en los linfocitos. Los mecanismos aún no son del todo dilucidados, sin embargo con la evidencia epidemiológica reciente de la asociación de cigarro y EM se recomienda una mayor investigación y estudios de resonancia magnética.

Los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen de 15 a 25 veces más riesgo de desarrollarla. Cuando los 2 padres padecen EM, el riesgo aumenta a 20%.

Aproximadamente 15% de los pacientes quienes tienen EM tienen al menos un familiar afectado por esta enfermedad.

La asociación genética de EM con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente el haplotipo HLA-DR2 (DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602) ha sido bien conocido por más de 30 años, en México Alvarado y cols. describieron que el 88% de los pacientes con EM mostraron HLA-DR2 y DR3 al igual que los casos en pacientes blancos. Sin embargo el rol que ésta empuña no es tan relevante como en otras enfermedades como diabetes o hipertensión, se postula que el riesgo genético con el que contribuyen estos haplotipos es del 10-60%. La prevalencia incrementada de EM en la gente nacida en mayo puede reflejar el déficit materno de vitamina D por haber tenido un embarazo en temporada invernal. El origen étnico también tiene un rol importante en el desarrollo de EM, algunos grupos tienen mayor riesgo que otros. Los afroamericanos tienen 40% menor riesgo que los blancos, otras poblaciones de bajo riesgo son los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses, existe una virtual ausencia de la enfermedad en chinos y filipinos, este efecto seguramente está genéticamente determinado.

También se ha identificado que el embarazo, específicamente durante el tercer trimestre, es un factor protector e inclusive en pacientes con EM disminuye las recaídas y gravedad de éstas, lo anterior está relacionado con el aumento de hasta 20 veces los niveles de progestágenos y estrógenos; sin embargo, aunque durante el embarazo no aumenta la discapacidad ni las lesiones de sustancia blanca por resonancia magnética, en el posparto suelen haber recaídas en relación con la normalización de los valores hormonales y de la respuesta inmune.

Fisiopatología

Las lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el sistema nervioso central (SNC); característicamente tienen distribución perivenular y se localizan más frecuentemente en la sustancia blanca periventricular y subpial.

Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la actividad de la enfermedad. En las que se reconoce la lesión aguda, el fenómeno patológico fundamental es la inflamación. Por el contrario, la lesión crónica destaca por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis.

Las placas desmielinizadas son lesiones que se caracterizan por una pérdida de mielina, con axones relativamente preservados y cicatrices en los astrocitos. Tienen especial afinidad por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y de la médula espinal. Se presentan con una morfología frecuentemente de tipo redondeado y oval, aunque a menudo presentan formas alargadas (conocidas como dedos de Dawson) que llegan a infiltrar vasos sanguíneos medianos y pequeños.

Básicamente estas lesiones se componen de linfocitos y macrófagos y la identificación de los productos de degradación de la mielina en macrófagos es el

método de mayor fiabilidad para identificar lesiones activas. Incluso en lesiones crónicas se han llegado a encontrar células precursoras de oligodendrocitos.

Los síntomas precoces de la EM son producidos por la desmielinización. La recuperación se basa en la resolución del edema inflamatorio lo que provoca como consecuencia una remielinización parcial, que se ha dado en denominar como “placas sombra”, constituidas por finas vainas de mielina. En cuanto al daño de los axones no se conoce realmente cómo ocurre.

Epidemiología

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes de Europa y Norteamérica. Se piensa que es necesaria la aparición de un factor ambiental que probablemente aparecería antes de los 15-16 años, posiblemente en forma de infección leve o inaparente y con un sustrato genético de susceptibilidad. En EE.UU. se calcula una tasa de prevalencia alta, de unos 100 casos/105 habitantes (Fig. 1), con unos 250-300.000 pacientes afectados.

En España, la tasa de prevalencia es medio-alta, aunque se han incrementado notablemente los casos diagnosticados en los últimos 10 años, con 50-60 casos/105 habitantes. Esto supone un gran problema de coste sanitario, puesto que se estima que el 50% de los pacientes diagnosticados necesitarían al cabo de 15 años de ser etiquetados ayuda para caminar, así como tratamientos psicológicos y de rehabilitación.

Existe una distribución de características irregulares a lo largo del mundo, detectándose mayores frecuencias entre los 40-60º de latitud norte. En Europa, las prevalencias son elevadas, entre 100-150 casos/105 habitantes en el Reino Unido y países escandinavos, al igual que en EE.UU. y Canadá. Los estudios étnicos han establecido poblaciones aparentemente resistentes a la EM, como en el caso de los lapones, maoríes de Nueva Zelanda, indios de Norteamérica, en contra de la población escandinava, que es la más afectada.

Poser estableció la teoría según la cual se producen en poblaciones con antecedentes escandinavos (Inglaterra, Groenlandia, Islandia, Irlanda, EE.UU., Francia e incluso España, por las invasiones vikingas al norte de Galicia, en la zona del estrecho de Gibraltar y en otras regiones por el efecto de las migraciones como Cataluña). Los estudios genéticos de ligamiento y asociación han localizado al determinante genético en el brazo corto 6 del complejo mayor de histocompatibilidad. Se asocia fuertemente con el alelo DR2 y el haplotipo DRB1. Algunos estudios familiares reflejan como la EM es 10-50 veces más frecuente en familiares de afectados. Entre los gemelos monocigotos, se encuentran prevalencias de hasta el 40% frente a los dicigotos, en un 4-6% según autores. Sin embargo, se postula la existencia de una hormona poligénica, con un factor genético de histocompatibilidad. No se conoce con exactitud la tasa de mortalidad, aunque se estima recientemente que está en torno a 0,35 fallecimientos por cada 105 habitantes y año.

Otros factores que se creen se pueden asociar a la EM son los siguientes; climas fríos, con gran cantidad de precipitaciones y por tanto de humedad; la ingesta abundante de grasa de origen animal, en debate; la infección por virus (varicela zoster, herpes virus 6, encefalitis por HLTV 1).

Como conclusión, se piensa que en aquellos sujetos genéticamente predispuestos sobre los que incide cierto factor ambiental desconocido, se ponen en marcha una cascada de reacciones inmunes de tipo humoral que desencadenan el brote de EM.

Cuadro clínico

Durante los episodios de inflamación los síntomas agudos se desarrollan típicamente a lo largo de varios días, se vuelven máximos después de 1-2 semanas para finalmente ir disminuyendo y resolverse a lo largo de semanas o meses. Pueden existir síntomas residuales de manera indefinida especialmente síntomas sensitivos. Las manifestaciones clínicas típicas de la EM en relación con la localización del foco de desmielinización incluyen trastornos sensitivos-motores en uno o más miembros (forma de presentación de aproximadamente 50% de los pacientes), neuritis óptica (síntoma inicial en el 25% de los pacientes), diplopía por oftalmoplejía internuclear), ataxia, vejiga neurogénica, fatiga, disartria, síntomas paroxísticos como neuralgia del trigémino (se presenta en menos del 10%), nistagmo, vértigo. Son más raros los signos corticales (afasia, apraxia, convulsiones, demencias) y los signos extrapiramidales como corea y rigidez.

Motor/cerebelo

Debilidad
Espasticidad
Incoordinación
Ataxia
Disartria
Disfagia

Sensorial

Adormecimiento/parestesia
Dolor
Signo de Lhermitte
Neuralgia del trigémino
Fatiga
Intolerancia al calor.

Urgencia
Frecuencia
Incontinencia
Retención

Intestino

Constipación

Sexual

Disfunción eréctil
Disminución del albedo
Disminución de la lubricación vaginal

Visual

Neuritis óptica
Oftalmoplejía
Nistagmus

Afectivo/Cognitivo

Memoria
Pérdida o disminución en la Atención
Reducción en la Concentración
Depresión
Labilidad emocional/euforia

Vejiga

Diagnóstico imagenológico

Un estudio básico de RM dirigido a un paciente con EM se compone de secuencias coronales, transversales y sagitales de RM potenciadas en T2, FLAIR, T1 en vacío y tras la administración de gadolinio; con este tipo de estudio podemos ver las lesiones, contarlas, ver su comportamiento en vacío (agujeros negros) y medir la actividad inflamatoria; aunque claro como protocolo debería sugerirse las secuencias básicas T1, T2 y en base a esto elaborar un criterio sobre la administración de Gadolinio o no antes de hacerlo como rutina.

Pero no son éstos los mejores parámetros para definir el pronóstico o realizar correlaciones clínico-radiológicas. De hecho son los estudios de volumetría los que de forma más sensible se relacionan tanto con la discapacidad como con la progresión de la misma, así como con determinadas alteraciones clínicas, como la afectación cognitiva, por lo que un estudio de RM orientada a la EM debería ir acompañado de un estudio de volumetría. Igualmente, se debe de corregir la rigidez de las exploraciones de neuroimagen, orientando las exploraciones en función de aquello que queramos medir; actividad inflamatoria, carga lesional, etc. En este sentido, el neurólogo deberá decidir qué tipo de exploración requiere su paciente en un determinado momento, a modo de ejemplo, para controlar la respuesta al tratamiento, quizá baste con secuencias transversales en FLAIR y T1 pre y post administración de gadolinio, exploración mucho más rápida (apenas 15 minutos) y barata.

Para la determinación de un diagnóstico imagenológico de esclerosis múltiple, hay que considerar las diferentes características de las lesiones, las cuales incluyen diferentes escalas, entre las que destacan y se mencionan a continuación:

Criterios de Poser

Se trata de una clasificación ahora ya desplazada por otras más actuales. Publicada por **Charles Poser** en 1983 son criterios que todavía tienen vigencia, aunque en menor escala, en los cuales se ha obtenido un lenguaje común para muchas investigaciones en el mundo. Cerca del 85% de los artículos sobre esclerosis múltiple publicados en revistas de los EE.UU. durante los últimos cinco años se ha basado en dicha clasificación. De acuerdo con estos autores, se establece el diagnóstico de esclerosis múltiple en dos categorías, definitiva y probable, cada una con dos subgrupos dependiendo si se apoyan en clínica o en laboratorio mediante análisis de LCR, donde se determina bandas oligoclonales IgG o índice elevado de IgG.

Categoría	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM.
Esclerosis múltiple clínicamente definida	2 brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas
Esclerosis múltiple clínicamente definida con apoyo de laboratorio	2 brotes, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada (CT, Potenciales evocados).

Esclerosis múltiple clínicamente probable	2 brotes y evidencia clínica de una lesión.
Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio.	

Criterios de Schumacher

En 1961 y con el objetivo de realizar ensayos terapéuticos para esclerosis múltiple por parte del Instituto Nacional para Enfermedades Neurológicas y Ceguera del INH en los EE.UU., se creó un panel para lograr una definición y uniformidad en el uso de términos, encabezado por **George Schumacher**, de la Universidad de Vermont, cuyas recomendaciones fueron publicadas en 1965. De acuerdo con este panel integrado por neurólogos, se consideran esenciales para afirmar una EM clínicamente definida las siguientes seis características clínicas:

Edad entre 10 y 50 años
Compromiso predominante de la sustancia blanca
Diseminación espacial y temporal de la enfermedad
Anormalidades objetivas en el examen neurológico
Compromiso del SNC con un patrón de 2 o más episodios separados por un mes o más entre sí y con una duración de más de 24 horas; o una progresión lenta o escalonada de los signos y síntomas durante por lo menos 6 meses
Signos y síntomas NO atribuibles a otra enfermedad

Criterios nuevos de Mc Donald

Se insistía mucho en que el diagnóstico de EM fuese realizado solamente por especialistas en neurología experimentados y competentes. Pero dado que podría ser confuso el cuadro clínico, era inevitable la creciente influencia de la RNM en el estudio y diagnóstico de la EM lo cual derivó en un modificación por McDonald et al de los criterios de Poser, siendo publicados como los “criterios diagnósticos de McDonald”, mismos que han sufrido algunas modificaciones para llegar al status actual:

Clinico Recaídas/exacerbaciones/ataques	Objetivo Lesiones en la RM	Requisitos adicionales para el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM
2 o más	1	Diseminación en espacio demostrada por la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con la EM más LCR positivo o se espera otro ataque clínico
1	2 o más	Diseminación en tiempo demostrada por la RM o un segundo ataque clínico
1	1	Diseminación en espacio demostrada por la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con la EM más LCR positivo Y diseminación en tiempo demostrada por la RM o un segundo ataque clínico
0 (Progresión desde el inicio)	1 o más	Progresión de la enfermedad por 1 año (retrospectivo o prospectivo) y 2 de los siguientes 3 hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ RM del cerebro positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivo) ▪ RM de la columna positiva (2 o más lesiones focales en T2) ▪ LCR positivo

Criterios de barkhof – tintore

Los criterios de Barkhof han sido adoptados para demostrar la diseminación especial en los nuevos criterios para esclerosis múltiple debido a su mayor especificidad para demostrar conversión a la patología.

Uno de los 4 criterios es la presencia de una lesión infratentorial. En los síndromes aislados del tronco cerebral (CISB), los criterios infratentoriales demuestra diseminación en el tiempo, es decir una lesión aumentada por gadolinio detectada por lo menos 3 meses luego del inicio clínico, en un sitio diferente al detectado en el primer evento o, una lesión T2 nueva detectada en la resonancia magnética realizada por lo menos 30 días de iniciado el primer evento clínico.

En esta clasificación deben cumplirse **al menos 3** de las siguientes 4 condiciones, considerando además de las lesiones encefálicas, una examen complementario de RM de medula espinal para detectar el numero requerido de lesiones:

9 Lesiones hiperintensas en T2 o una lesión que capte Gadolinio
1 lesión infratentorial
1 lesión yuxtacortical
3 lesiones periventriculares

OBJETIVO GENERAL

Detectar la frecuencia del sobrediagnóstico de Esclerosis Múltiple, mediante la aplicación de los criterios radiológicos de lesiones hiperintensas en T2 en resonancia magnética.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Reforzar el conocimiento sobre las características radiológicas de las lesiones en Esclerosis Múltiple
- Determinar la frecuencia de casos detectados como esclerosis múltiple que afectan a hombres y a mujeres en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE.
- Diferenciar la prevalencia de casos con lesiones sospechosas de esclerosis múltiple por sexo y por edad en los pacientes estudiados.
- Determinar la frecuencia de patologías asociadas a los casos reportados con lesiones sugestivas de esclerosis múltiple.

JUSTIFICACION

El propósito del estudio, fue el de tratar de detectar la frecuencia del sobrediagnóstico de Esclerosis Múltiple, mediante la aplicación de los criterios radiológicos de lesiones hiperintensas en T2 en resonancia magnética de encéfalo, considerando este estudio conveniente para detectar posibles fallas en el diagnóstico clínico, con fin de corregir y para establecer pautas de diagnóstico en nuestro servicio, que puedan ser utilizadas en centros que como el nuestro no cuenten con servicio de neuroradiología, por ejemplo, pero que si tengan contacto con pacientes con la enfermedad.

El diagnóstico no es sencillo, consideramos que pueden ser beneficiados gran cantidad de pacientes, que al ser detectados como altamente sugestivos puedan ser canalizados a la especialidad correspondiente para el tratamiento oportuno, así mismo para tratar de llevar a la menor cantidad posible de sobrediagnóstico, es decir dar como positivo a pacientes con lesiones que no son características de la enfermedad.

METODOLOGIA

Tamaño de la muestra: Nuestro estudio estuvo constituido por 225 pacientes mayores de 18 años.

Diseño del estudio: Transversal descriptivo.

Tipo de investigación: observacional, transversal, prospectivo, descriptivo y cualitativo.

Población, lugar y tiempo de estudio: El estudio se realizó en el Hospital regional "General Ignacio Zaragoza del sistema ISSSTE" en el Distrito Federal de México en el periodo de Abril del 2011 a Julio de 2014. Pacientes mayores de 18 años que acuden al servicio de Imagenología Diagnostica y Terapéutica en el área de resonancia magnética para realización de estudio encefálico.

Tipo de muestra y tamaño de la muestra: Número de pacientes estudiadas durante estos meses que acudieron al servicio de imagenología y que presentaron lesiones sugestivas de esclerosis múltiple.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN:

Criterios de inclusión: Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con estudio de resonancia magnética realizada en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, con diagnóstico por resonancia magnética de Esclerosis Múltiple. En el periodo abril 2011 a julio 2014.

Criterios de exclusión: Las pacientes con los que no se cuente con estudio de resonancia magnética de región encefálica.

Las pacientes que no acepten la realización de este estudio.

Criterios de eliminación:

Pacientes que no tengan información clínica.

Pacientes con presencia de algún artefacto de la imagen que impida su adecuada valoración y aquellos en los que no se cuente con secuencias T2 FLAIR en cortes transversales y sagitales

VARIABLES:

Variable nominal: Género: femenino (1) género: masculino. (2)

Variable de intervalo: Edad:

Variable nominal: Presencia clínica de algún brote. Si(A), No (B).

Variable nominal: Presencia de lesiones yuxtacorticales. (a)

Periventriculares (b)

Cuerpo calloso(c)

Sustancia blanca (d)

Dedos de Dawson. (e)

Agujeros negros en T1 (f)

Pseudoagujeros negros.(g)

Subcorticales (h)

Pseudotumorales (i)

Infratentoriales (j)

Medulares (k)

Lesiones activas (L)

Motivo de solicitud de la resonancia : Esclerosis múltiple (*)

Patología tumoral(**)

Enfermedad vascular cerebral (***)

Inespecifico(****)

PROCEDIMIENTO PARA CAPTURAR LA INFORMACION Y DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

- Se tomaron estudios de resonancia magnética realizados en resonador de campo amplio 1.5 Tesla marca Siemens, en hombres y mujeres con diagnóstico de Esclerosis Múltiple por radiología.
- Se aplicaron criterios radiológicos para caracterizar las lesiones mediante el análisis por médico radiólogo, así como por médico neurólogo con experiencia en la enfermedad.
- Los hallazgos fueron vaciados a hoja de recolección de datos.
- Se realizó el vaciado de datos a una hoja de captación de Excel.
- Por tratarse de un estudio descriptivo no se cuenta con grupo control, no hubo aleatorización en el estudio.

RECURSOS HUMANOS

DR. LEOBARDO CRUZ NUÑEZ. Médico adscrito al servicio de Imagenología Diagnóstica y terapéutica. Asesor de Tesis. Revisión de los reportes de estudios radiológicos y avances de la investigación.

DRA. ROSILDA SANTOS MONTER. Asesor de Tesis. Revisión de los reportes de estudios radiológicos y avances de la investigación.

Dr. JULIO GARCIA ALVAREZ. Residente de cuarto año del Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. Recolección de datos, vaciado de la información y análisis.

TEC. RAD. ALEJANDRO ALVARADO Y CESAR MARTINEZ
Técnicos radiólogos encargados de la realización de resonancia magnética en el turno matutino y vespertino, respectivamente.

RECURSOS MATERIALES

Equipo de resonancia magnética, marca siemens de 1.5 teslas,
Medio de contraste Gadolinio Marca gadovist 604,72 mg
(equivalente a 1,0 mmol), frascos con 10 y 15 ml

Jeringas de hasta 10 ml y agujas desechables

Torundas de algodón con alcohol

Computadora personal para recolección de datos y análisis estadístico

FINANCIAMIENTO

Los estudios se realizaron en áreas del servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Hospital regional "General Ignacio Zaragoza del ISSSTE", con equipos automatizados del servicio.

El personal que participa en el proyecto no recibirá salario extra por la investigación.

El porcentaje de tiempo que cada uno le dedicará será remunerado dentro de su salario habitual dentro de la institución.

No lleva algún costo extra para el paciente, ya que no implica alguna consulta.

Los estudios revisados son los que se les solicitaron a los pacientes dentro de su protocolo médico de estudio, no será necesario realizar algún gasto extra.

Costos en fotocopias. \$400 a cargo del investigador

Costos en ordenadores nulos por ser parte del instituto.

Costos bolígrafos \$50 a cargo del investigador

Tiempo en porcentaje dedicados por cada investigador cerca de 2 horas diarias a revisión de estudios.

ASPECTOS ETICOS

El estudio de resonancia magnética se efectúa en la sala especial para este procedimiento, mediante la producción de un campo electromagnético alrededor del paciente, por lo tanto no se emite ningún haz de Rayos.

De cualquier manera, a pesar de la existencia de estos mecanismos, se limitará el campo de estudio a aquellas mujeres y aquellos hombres con presencia de implantes, prótesis o aditamentos de materiales ferro magnéticos incluidos en su organismo, las cuales por sí mismo son contraindicaciones para la realización del procedimiento.

RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 225 estudios realizados de resonancia magnética de encéfalo de pacientes diferentes, que muestran imágenes hiperintensas en T2, a las cuales se les aplicaron criterios radiológicos respecto a la presencia de estas lesiones, mismas que comparadas en el T1 (como protocolo del estudio), desaparecen adquiriendo un tono hipointenso (Imágenes 1a y 1b).

Para evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las mismas obteniendo lo siguiente:

Todos los pacientes que acudieron al servicio fueron enviadas de diferentes departamentos (P. ej. Oncología, neurología, otorrinolaringología, endocrinología, urgencias) del hospital regional General Ignacio Zaragoza, en donde los diagnósticos de envío más frecuentes fueron: masa, nódulo o tumor: 60%

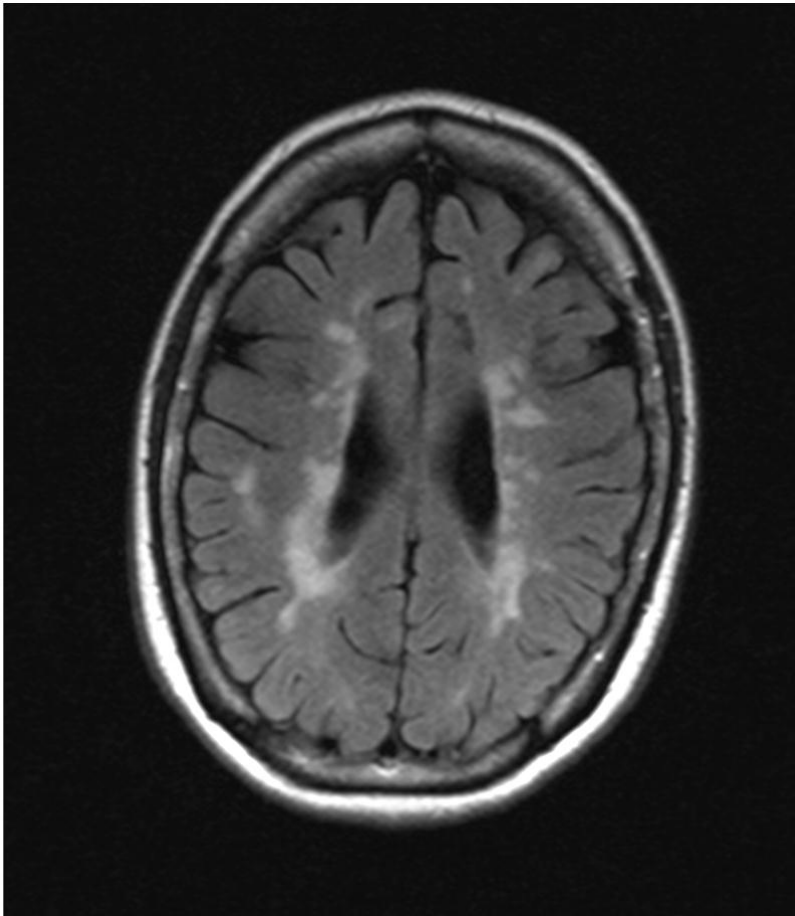


Imagen 1a. Lesiones hiperintensas en T2-Flair en RM de encéfalo.

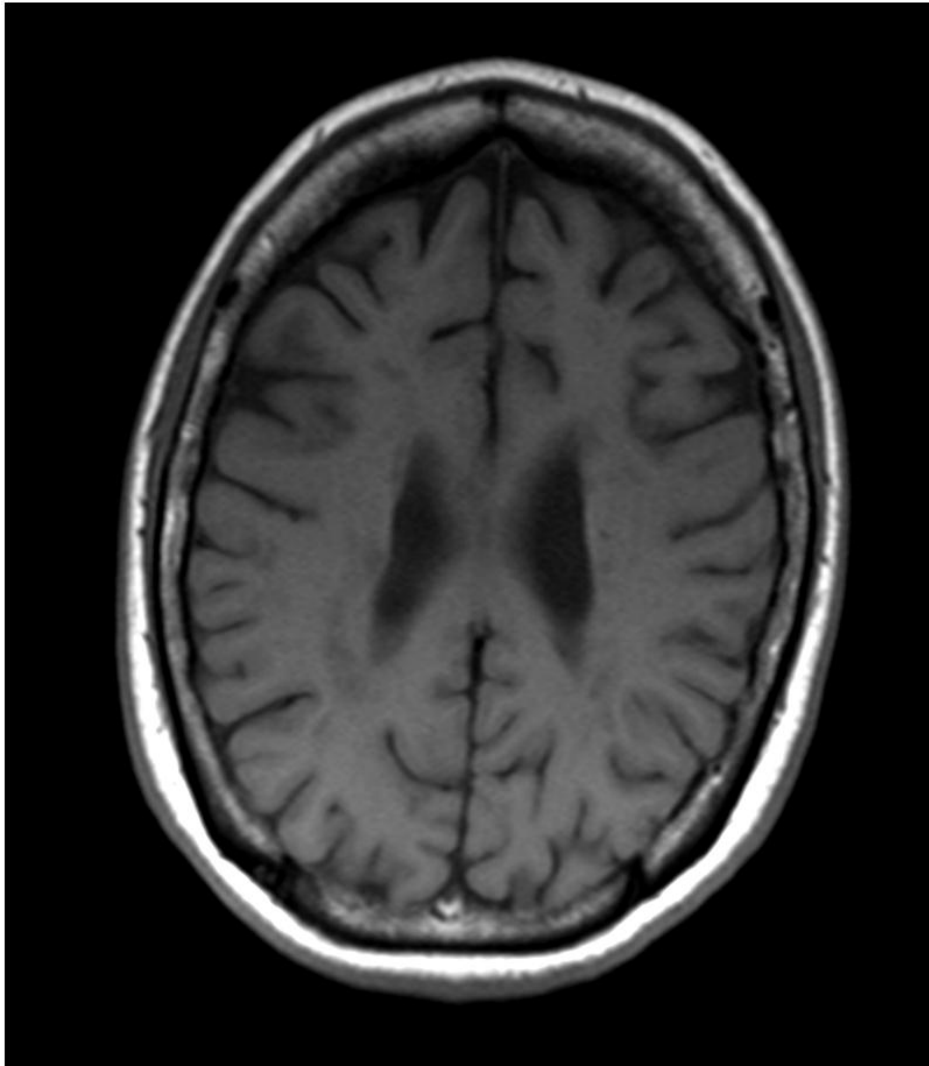


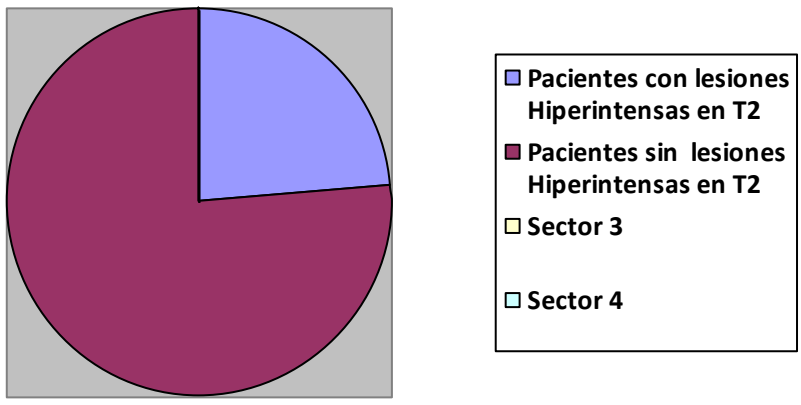
Imagen 1b. Lesiones hipointensas en T1 en RM de encéfalo.

Los resultados obtenidos reflejan un predominio importante de los pacientes sin lesiones hiperintensas en encéfalo ante el T2 de la resonancia magnética, encontrándonos con un porcentaje de hasta el 76.1 % y un 23.9 % de los que no presentan estas lesiones en los pacientes analizados (tabla, grafico 1)

Tabla1: Total de pacientes con presencia de imágenes hiperintensas en T2 respecto al total de pacientes analizados.

	%	Numérico
Total de pacientes analizados	100%	242
Pacientes <u>con</u> lesiones Hiperintensas en T2	23.9 %	58
Pacientes <u>sin</u> lesiones Hiperintensas en T2	76.1 %	184

Grafico 1: Total de pacientes con presencia de imágenes hiperintensas en T2 respecto al total de pacientes analizados.



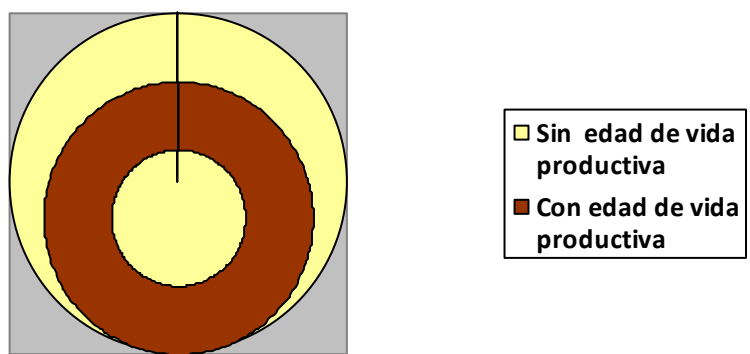
Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

En cuanto al rango de edad nos encontramos con un predominio de los pacientes en edad productiva de porcentaje hasta el 55 % de los pacientes analizados (tabla, grafico 2)

Tabla2: Total de pacientes respecto su edad de vida productiva.

	Numérico	%
Con edad de vida productiva	135	55.8
Sin edad de vida productiva	107	44.2

Gráfico 2: Total de pacientes respecto su edad de vida productiva.



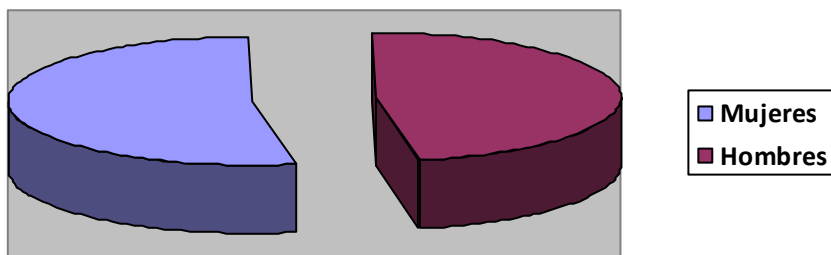
Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Para el sexo, se demostró un predominio de mujeres respecto a los varones con relación de 52 y 47 %, respectivamente (tabla, grafico 3)

Tabla3: relación de sexo en los pacientes analizados.

	Numérico	%
Mujeres	127	52.5
Hombres	115	47.5

Gráfico 3: relación de sexo en los pacientes analizados.



Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

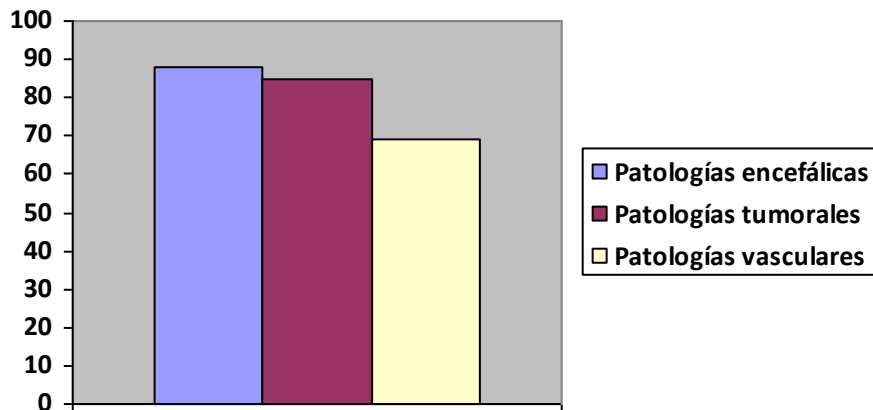
En cuanto a los diagnósticos de envío al estudio de resonancia magnética, se encuentran múltiples patologías dentro de las que destacan enfermedad vascular cerebral, tumoraciones diversas, malformaciones o alteraciones vasculares y otras más.

Estas mismas entidades de envío fueron agrupadas como patologías tumorales, vasculares y propias del parénquima encefálico, y de los cuales se muestran los siguientes resultados: el motivo de envío más frecuente fue el de las patologías parenquimatosas (36.4%), seguido de las tumorales (35.1%), encontrando en las de origen vascular como tercer sitio (28.5%) (Tabla y grafico 4).

Tabla 4: Total de pacientes respecto su diagnóstico de envío.

	Numérico	%
Patologías encefálicas	88	36.4
Patologías tumorales	85	35.1
Patologías vasculares	69	28.5

Gráfico 5: Total de pacientes respecto su diagnóstico de envío.



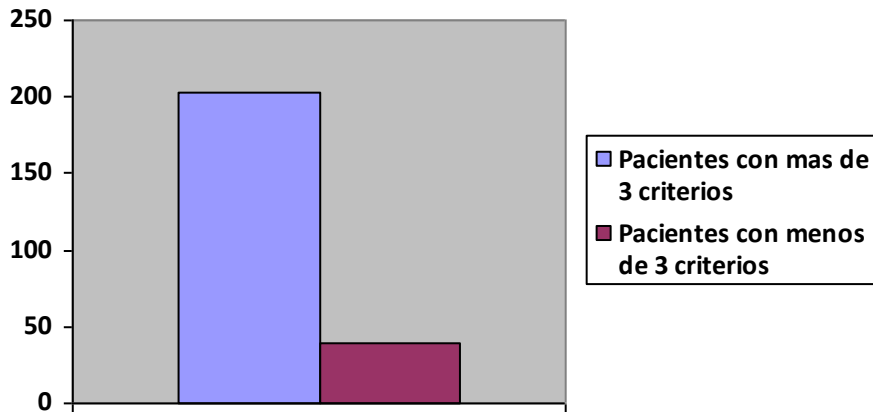
Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

De entre los paciente que mostraron lesiones hiperintensas en T2 se diferencian de aquellos que no las muestran con un predominio de estos últimos, pero de los cuales muestran criterios básicos según Barkhof de la siguiente manera: pacientes con mas de 3 criterios hasta un (83.9%), y con menos de 3 criterios positivos (16.1%). (Tabla y grafico 5).

Tabla 5: Total de pacientes con criterios mínimos según Barkhof.

	%	Numérico
Total de pacientes analizados	100%	242
Pacientes <u>con mas de 3</u> criterios	83.9 %	203
Pacientes <u>con menos de 3</u> criterios	16.1 %	39

Gráfico 5: Total de pacientes con criterios mínimos según Barkhof.



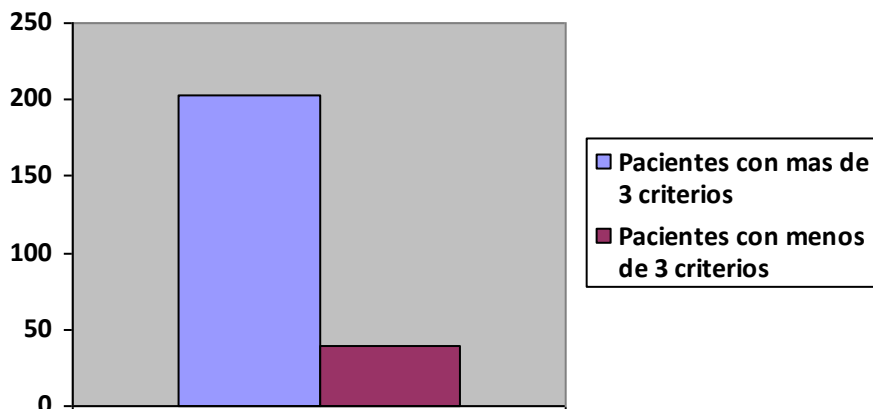
Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

De entre los paciente que mostraron lesiones hiperintensas en T2 se diferencian de aquellos que no las muestran con un predominio de estos últimos, pero de los cuales muestran criterios básicos según Barkhof de la siguiente manera: pacientes con mas de 3 criterios hasta un (83.9%), y con menos de 3 criterios positivos (16.1%). (Tabla y grafico 5).

Tabla 5: Total de pacientes con criterios mínimos según Barkhof.

	%	Numérico
Total de pacientes analizados	100%	242
Pacientes <u>con mas de 3</u> criterios	83.9 %	203
Pacientes <u>con menos de 3</u> criterios	16.1 %	39

Gráfico 5: Total de pacientes con criterios mínimos según Barkhof.



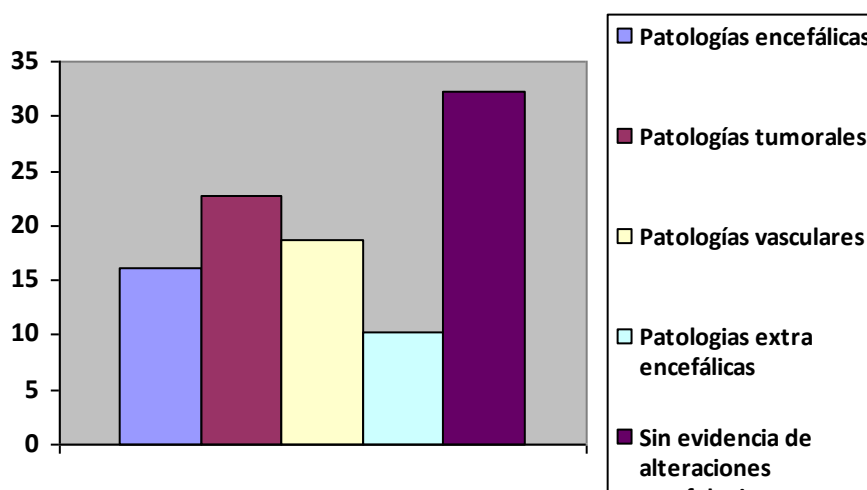
Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

Finalmente se encuentran los diagnósticos asociados más frecuentes en aquellos pacientes que presentaron hiperintensidades de parénquima en T2, dentro de los cuales también como los de envío fueron agrupadas en patologías tumorales(22.1%), vasculares (18.6%) y propias del parénquima encefálico (16.1%), además de lesiones extraencefálicas (10.3%) y sin evidencia de alteraciones morfológicas (32.2%) de los cuales se muestran los siguientes resultados (Tabla y gráfico 6).

Tabla 6: Total de pacientes con hiperintensidades con otros diagnósticos asociados.

	Numérico	%
Patologías encefálicas	39	16.1
Patologías tumorales	55	22.7
Patologías vasculares	45	18.6
Patologías extra encefálicas	25	10.3
Sin evidencia de alteraciones morfológicas	79	32.2

Gráfico 6: Total de pacientes con hiperintensidades con otros diagnósticos asociados.



Fuente: Estadística del hospital regional general Ignacio Zaragoza ISSSTE.

ANEXOS

I. S. S. T. E.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO

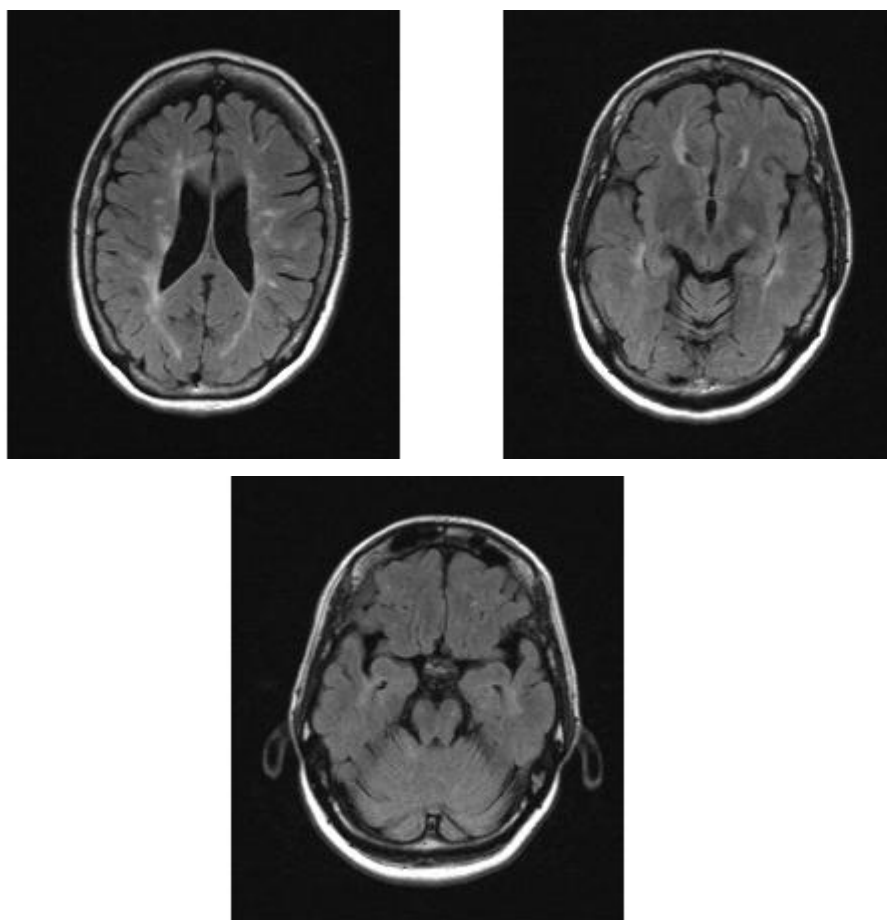


Figura a, Resonancia magnetica en T2 de adquisición, la cual muestra imágenes hiperintensa en T2 Flair.

DISCUSIÓN

En el presente estudio realizado en el Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” del ISSSTE del mes de abril 2011 a Julio de 2014, se observó que las lesiones visibles por resonancia magnética pueden dar un alto índice de actividad en cuanto a las lesiones compatibles con esclerosis múltiple.

En el presente estudio nos permite diferenciar que con un porcentaje de hasta el 76.1 % y un 23.9 % de los que no presentan estas lesiones en los pacientes analizados respecto a los que si las tienen. El rango de edad nos encontramos con un predominio de los pacientes en edad productiva de porcentaje hasta el 55 %. Se demostró un predominio de mujeres respecto a los varones con relación de 52 y 47 %. El motivo de envío para resonancia magnética más frecuente fue el de las patologías parenquimatosas (36.4%), seguido de las tumorales (35.1%), encontrando en las de origen vascular como tercer sitio (28.5%), de los que pacientes con más de 3 criterios de Barkhof hasta un (83.9%), y con menos de 3 criterios positivos (16.1%). En diagnósticos finales agregados se hayó con patologías tumorales(22.1%), vasculares (18.6%) propias del parénquima encefálico (16.1%), lesiones extraencefálicas (10.3%) y sin evidencia de alteraciones morfológicas (32.2%).

En general, se ha demostrado que el diagnóstico de falsos negativos o sobre diagnóstico se genera en la mayoría por problemas en la interpretación y desconocimiento de los criterios para su diagnóstico.

CONCLUSION

1.- La sensibilidad encontrada en nuestro estudio para la resonancia magnética fue un tanto mayor que la reportada en la bibliografía habitual.

2.- La sensibilidad y la especificidad es alta hasta de un 70% lo que hace que sea un buen método diagnóstico.

3.- Si juntamos los métodos diagnósticos tanto clínico y resonancia magnética podremos tener hasta un 99% de especificidad y sensibilidad ante el gran problema que nos aqueja en nuestros días venideros.

BIBLIOGRAFIA

- Poser CM, Brinar VV----- . Criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple; FEDEM, Rev 14, 1 – 19
- 2) Alemany MJ et al.: Enfermedades autoinmunes y esclerosis múltiple; Rev Neurol 205; 40 (10): 594 – 597
- 3) Fernández – Muñoz R, Celma – Serrat L: Virus y desmielinización: ¿ por qué sospechar la implicación de virus en la etiología de la esclerosis múltiple; Rev Neurol 2002; 35 (10): 964 – 972
- 4) Uría DF: Epidemiología de la esclerosis múltiple; Rev Neurol 2002; 35 (10): 979 – 984
- 5) Terré – Boliart R, Orient – López F: Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple; Rev Neurol 2007; 44 (7): 426 – 431
- 6) Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human Herpesvirus 6 genome and Antigen in Acute Multiple Sclerosis lesions; The Journal o Infections Diseases; May 1, 2003 (Vol 187, # 9)
- 7) Levin LI, Munger KL, Rubertone MV et al: Multiple Sclerosis and Epstein – Barr Virus; JAMA, 2003; 289 (12): 1533 – 1536
- 8) Mariani SM: Silencing Autoimmunity in Multiple Sclerosis, Lupus and Rheumatoid Arthritis; Medscape Molecular Medicine 5 (1), 2003
- 9) Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Bauwell B: Epstein – Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis; JAMA 2004; 291 (15): 1875 – 1879; ABSTRACT
- 10) Kremenchuzky M: La Historia Natural de la Esclerosis Múltiple: una revisión; neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/emúltiple
- 11) Martínez – Martín P: Esclerosis Múltiple y calidad de vida; Rev Neurol 2001; 32 (8): 732 – 733. Editorial
- 12) Boyd JR, MacMillan LJ: Experience of Children and Adolescents living with Multiple Sclerosis; J Neurosci Nurs 2005; 37 (6): 334 – 342
- 13) Bakshi R: Fatigue and Multiple Sclerosis; A review; Medscape Neurology and Neurosurgery 5 (2), © 2003 Medscape
- 14) Casanova B, Coret F, Landete L: Estudio de diversas escalas de fatga e impacto en la calidad de vida de los pacientes afectos de esclerosis múltiple; Rev Neurol 200; 30 (12): 1235 – 1241
- 15) Pino MA, Ara JR, Cobeta JL: La fatiga en la esclerosis múltiple: estudio de un área sanitario en la provincia de Zaragoza. Carta al Director. Rev Neurol 1998; 27 (1609): 1066 – 1073
- 16) Iriarte J, de Castro P: Fatiga en la esclerosis múltiple. Carta al Director; Rev Neurol 1999; 29 (9): 892
- 17) Lindsey JW, Wolinsky JS: Demielynating Diseases; Neurology 2004; 62: 60 – 65.
- 18) Masterman T, Ligers A, Olsson T et al.: HLA – DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis (PMID # 1939572)
- 19) Wolinsky J: Discovery Science Meets Multiple Sclerosis. ACP Medicine 2004; 2004 WebMD Inc. Posted 11/19/2004
- 20) Landete L, Casanova B: Deterioro cognitivo, formas clínicas y progresión en Esclerosis Múltiple. First Internacional Congreso on Neuropsychology in Internet. Conerencia
- 21) Santiago O, Casado V, Carmona O, Arbizu Tx: Exploración neuropsicologica de los pacientes con Esclerosis Múltiple con discapacidad leve. II Internacional Congreso of Neuropsychology in the Internet.
- 22) De Castro P, Aranguren A, Arteche E, Otano M: Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple; www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol 25/n2
- 23) Arnett P, Forn C: Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. Revisión. Rev Neurol, 2007; 44 (3): 166 – 172
- 24) Mallada J.: Epidemiología de la esclerosis multiple en España. Datos de prevalencia e incidencia; Rev Neurol 1999; 29 (9): 864 – 867
- 23
- 25) Frutos Alegría MT, Beltrán Blasco I, Quiles Iborra C, Molto Jordá JM, Díaz Marín C, Matías Guiu J: Epidemiología de la esclerosis múltiple en Alcoi. Datos analíticos; Rev

Neurol 2002; 34 (9): 813 – 816

26) Frutos Alegría MT, Beltrán Blasco I, Quiles Iborra C, Molto Jordá JM, Díaz Marín C, Matías Guiu J: Estudio de casos y controles sobre la esclerosis múltiple en las áreas de Alicante y Villajoyosa; Rev Neurol 2002; 34 (11):1013 - 1016

27) Farreras Rozman: Medicina Interna, Vol. 2, Elsevier, 15ª edición, 2004, 1456 -1465

28) Harrison: Principios de Medicina Interna, Vol. 2; Editorial Interamericana, 13ª edición, 1994, 2634 - 2643

29) Martín Zurro: Atención Primaria, Vol. 2, Elsevier, 5ª edición, 2003, 1305 – 1306

30) Weinshenker BG: Natural history of multiple sclerosis, ABSTRACT, DOI: 10.1002/ana.410360704

31) McDonald WI et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. ABSTRACT; DOI 10.1002/ana.1032

32) García Merino JA, Blasco Quitez MR, Ortiz Benítez P, Puerta C Terapia combinada en la esclerosis múltiple; Rev Neurol 2003; 36 (6): 545 – 549

33) Costello K, Harris Cj: An Overview of Multiple Sclerosis: Diagnosis and Management

Strategies; To