

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Química

ESCLEROSIS MULTIPLE
COMO UN MODELO DE AUTOINMUNIDAD

TESINA TEORICA-PRACTICA

Que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta

Erika Morales Rodríguez

FACULTAD DE
QUIMICA



BIBLOTECA

Querétaro, Qro., 1996.

No. Adq. J50444

No. Título 189 QFB

Glas. Ts 616.834

M 828e

Dr. Julio Granados Arreola
Ponente del curso de actualización
en Inmunología

M. en C. Leticia de la Isla Herrera
Asesor de tesina

Q.B. Patricia Villalobos Aguilera
Sinodal

Q.B. Sergio Pacheco Hernández
Sinodal

Con respeto, **GRACIAS:**

A la personas que han contribuido a mi crecimiento académico, que se ve culminado por el presente trabajo:

M. en C. Leticia de la Isla Herrera, por su buena guía, clara y cordial, durante la elaboración de la tesina.

M. en C. Guadalupe García Alcocer, por su preocupación por transmitirnos entusiasmo y confianza para seguir adelante.

Q.B. Patricia Villalobos Aguilera, por su gran vocación de enseñanza, por su ayuda desinteresada y su preocupación por el desarrollo profesional de todos y cada uno de sus alumnos.

Q.B. Sergio Pacheco Hernández, por el gran apoyo que me ha brindado, siempre en el momento en que lo he necesitado, por su confianza en mi persona.

A ellos, gracias por su ejemplo de trabajo y superación.

La vida de cada persona se cifra gracias a la participación de muchas otras, mi vida no es la excepción, a lo largo de ella se han presentado personajes que con su ejemplo y consejo han colaborado para mi renovación diaria. Sin tener una mejor forma de agradecerles, quiero ofrecerles el esfuerzo mío propio a través de este trabajo que lo simboliza.

A las personas que son el regalo más grande que me ha dado Dios:

Mis papás

Por haberme dado la vida y por brindarme día con día una herramienta nueva para labrarla. Mi padre su ejemplo de trabajo y perseverancia, su nobleza; mi madre, su dedicación, bondad y constancia. A los dos por su enseñanza de amor y respeto.

Edna, Nadia, Nidia

Por estar en todo momento las cuatro unidas, por el respecto que existe entre nosotros.

María Fernanda y José Luis

Por pertenecer a mi familia, ser un nuevo estímulo en mi vida, por su alegría.

A todos los amigos que han crecido conmigo:

Leticia y Blanca Estela

Por su amistad que perdurará por siempre.

Grupo A

Porque han dado alegría a mi vida, y muchos de ellos ocupan un lugar especial en mi corazón.

Q.B. Sergio Pacheco Hernández

Por su apoyo y amistad, sus enseñanzas académicas y por su vocación, tan bien realizada, ser maestro.

Lolita, Felisa, Flor, Norma, Mónica y Silvia

Por compartir conmigo su tiempo en la universidad y fuera de ella, por su amistad.

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
INMUNIDAD	5
Mecanismo inespecífico	5
Interferón	6
Complemento	7
Mecanismo específico	8
Regulación de la respuesta inmune	14
Respuestas anormales del sistema inmune	16
a) Hipersensibilidad	16
b) Autoinmunidad	16
Tolerancia	16
Localización de las enfermedades	17
Factores determinantes	18
Mecanismos que desencadenan las reacciones autoinmunes	19
ORGANIZACION CELULAR DEL SNC	22
ESCLEROSIS MULTIPLE	
INTRODUCCION	29
Definición	30
Antecedentes históricos	30
Etiología	31
a) Factores ambientales	32
1. Localización geográfica	32
2. Sustancias químicas	32
b) Factores genéticos	33
1. Moléculas del CMH	34
2. Moléculas RCT	35
3. Otros	35
Estudio realizado en México	36
Epidemiología	38
Estudio realizado en México	38
PROCESO INMUNOLOGICO	41
Exacerbaciones	46

INDICE

EVOLUCION	48
MANIFESTACIONES CLINICAS	49
DIAGNOSTICO	51
Criterios de diagnóstico	51
Pruebas de apoyo para el diagnóstico	52
a) Laboratorio	52
1. Inmunoglobulinas	52
Estudio realizado en México	54
2. PBM	55
3. Células	56
4. Receptores IL 2	56
5. Otros	56
b) Exámenes electrofisiológicos	56
c) Procedimiento de imágenes	57
1. T.A.C.	57
2. IRM	57
Estudio realizado en México	58
TRATAMIENTO	60
Restauración de la conducción	61
1. 4-aminopiridina	61
Inmunosupresión no específica	62
1. Corticoesteroides	62
2. Adrenocorticotropina	63
3. Ciclofosfamida	64
4. Ciclosporina A	64
5. Azatioprina	64
Inmunoterapia	65
Inespecífica	65
1. Interferones	65
2. Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD4	68
Específica	69
1. Terapia con el autoantígeno	69
a) Administración oral de PBM	69
2. Terapia de bloqueo de las moléculas de CMH	69
a) Péptidos competidores	70
b) Anticuerpos contra el CMH	70

INDICE

3. Terapia de bloqueo del RCT	70
a) Péptidos VB	71
4. Terapia utilizando vacunas de células T	71
Otros	72
Acido linoleico	72
Terapéutica eléctrica	72
Tratamiento en México	74
Inmunoterapias específicas en estudio	77
CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFIA	81

RESUMEN

El sistema inmune está compuesto por varios elementos que interactúan entre sí de manera muy compleja, las fallas en el mecanismo de acción pueden producir enfermedades como lo son las hipersensibilidades, infecciones o hasta enfermedades autoinmunes, estas últimas se expanden día con día perjudicando a cualquier ser humano pero parecen tener predilección por las mujeres ya que dos terceras partes de las personas que las padecen son de el sexo femenino.

Se han propuesto varios mecanismos por lo que se piensa y se ha demostrado que se origina la autoinmunidad y con ellos se han explicado varias de las enfermedades que integran este bloque. De algunas enfermedades no se entiende su etiología, tal es el caso de la Esclerosis Múltiple, enfermedad debida a la inflamación crónica del sistema nervioso central en donde la mielina es destruida por células T, pero de la que no se sabe el agente activante, se piensa que el responsable puede ser un virus que pese a varios intentos no se ha podido aislar. De acuerdo a los estudios realizados hasta el día de hoy, se conoce que existen elementos que pueden ser predisponentes como lo son la latitud, clima, sustancias químicas, características genéticas, etc. Lo cierto es que al destruirse la mielina que es la sustancia que recubre a los axones, la conducción de los impulsos nerviosos se ve interrumpida, aparecen disfunciones sensitivas o motoras cuya intensidad es acorde a la localización y extensión de la lesión que ha sido producida. El organismo al tratar de recuperar sus capacidades inicia la proliferación de células de la neuroglia (astrocitos) para recubrir los axones que han quedado desnudos generándose cicatrices (placas, a las que debe la enfermedad su término *esclerosis*), que pueden ser detectadas por técnicas de procedimiento de imágenes. Las funciones pueden recuperarse casi en un 100% pero hay casos en los que ello no es posible.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad de la que no se puede predecir su evolución porque es diferente en cada individuo, ello en conjunto con su desconocida etiología hacen que la enfermedad se determine después de la exclusión de algunas otras enfermedades también desmielinizantes, claro que el historial familiar del individuo puede ser muy útil en el diagnóstico además de que afortunadamente el desarrollo tecnológico está proponiendo nuevas técnicas para facilitararlo.

El tratamiento para Esclerosis Múltiple sigue el patrón del tratamiento para cualquier enfermedad de etiología autoinmune, la inmunosupresión inespecífica además de la aplicación de las nuevas terapias de inmunosupresión específica que se generan en nuestros días y a las que está enfocada la investigación. Junto con la terapéutica necesaria para reestablecer la conducción del impulso nervioso, fisioterapia, para disminuir las disfunciones motoras.

México, por su localización y clima, no se considera un país endémico con respecto a la Esclerosis Múltiple por lo que su incidencia es muy baja. Sin embargo, el número de casos se ha incrementado en los últimos 20 años y tiene características que presenta la enfermedad en zonas sí endémicas. Esto podemos atribuirlo a que en nuestro país hay mezcla de razas y si la Esclerosis Múltiple es una enfermedad en donde los factores genéticos juegan un rol importante, la aparición o el incremento de factores predisponentes aumentan el número de personas que desarrollan la enfermedad. Por eso, es conveniente poner más atención en la investigación del tratamiento y sobre todo en la prevención de la enfermedad para frenar de alguna manera su expansión.

ANTECEDENTES

La inmunidad se deriva de un sistema que comprende un conjunto de células y factores solubles que se han desarrollado en los seres vivos, partiendo de la necesidad que tienen de protegerse frente a todo aquello que les es extraño, fundamentalmente frente a las infecciones por microorganismos patógenos como bacterias y virus (1). De este tipo de infecciones se derivan las primeras observaciones acerca de la inmunidad en el siglo XI, cuando los médicos chinos se dan cuenta que después de que una persona había inhalado costras de viruela y posteriormente tenía contacto con el agente infeccioso no contraía la enfermedad (2). Observaciones de este tipo se presentaron al paso de los años pero es hasta el siglo XVIII cuando se tiene un logro importante, Lady Mary Wortley Montagu populariza en Inglaterra la variolización (1721). Edward Jenner tiene conocimiento de ello y por su parte observa que las ordeñadoras de Gloucestershire eran inmunes a la viruela, con estas bases en 1796 racionalizó el método de la variolización al introducir la vacunación mediante la vacuna de la vaca. En 1979 la OMS ha declarado que la inmunización jenneriana erradicó la viruela como enfermedad humana.

En el siglo XVIII los estudios concernientes a inmunidad estaban enfocados a las enfermedades infecciosas como consecuencia se desarrollaron varias vacunas y se perfeccionan las técnicas para su obtención y es en el siglo XIX que Louis Pasteur desarrolla vacunas muertas y atenuadas.

En esos años algunas otras investigaciones se llevaban a cabo originando que en 1884 Elie Metchnikoff descubra la inmunidad mediada por células al observar una reacción de hipersensibilidad tardía. En ese mismo año Emil Behring descubre que en el suero hay una sustancia neutralizante de la toxina, denominada antitoxina, sus aportaciones son la base de la inmunoterapia actual.

Los primeros conocimientos sobre las bases celulares y humorales de la inmunidad debidos a los trabajos de Metchnikoff y de Behring se veían confrontados; el aspecto humoral tenía mayor auge por lo que estuvo sujeto a grandes investigaciones que permitieron el desarrollo de diferentes técnicas de diagnóstico: la aglutinación es descubierta por Max Gruber y Herbert Durham en 1896, la precipitación por Rudolf Kraus en 1897, la técnica de inmunofluorescencia es desarrollada por Alberto Coombs en 1942. En el año de 1953 Pierre Grabar desarrolla la técnica de inmunoelectroforesis.

Por su parte, Paul Ehrlich estableció la teoría de formación de anticuerpos llamada hipótesis de las cadenas laterales, ésta señala la preexistencia de receptores en la superficie de la célula viva que reaccionan con toxinas; los receptores en exceso podrían ser liberados pasando a la circulación en forma de anticuerpos. Ehrlich descubrió las respuestas de refuerzo. Además, expuso el fenómeno del horror autotóxico ahora llamado *autoinmunidad*.

Como uno de los últimos descubrimientos del siglo XIX se encuentra el complemento descubierto por Jules Bordet en 1898, describe al complemento como una sustancia termolábil normal en el suero y bactericida en presencia de anticuerpos (2-5).

En el siglo XX continúan los estudios serológicos de manera dependiente de todos los logros alcanzados en años anteriores. En 1938, Kabat demuestra que los anticuerpos migran en electroforesis con las gammaglobulinas. Usando lo anterior como base Porter y Edelman en los años sesentas dilucidan la estructura de las inmunoglobulinas al estudiar la inmunoglobulina G (IgG). Porter empleando digestión enzimática demostró la existencia de cuatro cadenas polipeptídicas y Edelman presentó la primera secuencia de aminoácidos de una cadena ligera.

En otro aspecto de la inmunidad, con fundamento a los trabajos de Uhleluth, Witebsky considera que hay antígenos tisulares específicos en los tejidos y sabe que es necesario conocerlos profundamente a fin de realizar con éxito trasplantes de diversos tejidos de manera rutinaria (2,3).

Witebsky estudia la enfermedad llamada tiroiditis de Hashimoto y en 1956 establece que es una enfermedad autoinmune, de igual manera establece cuatro postulados de apoyo en la determinación de las relaciones entre fenómenos inmunológicos y la etiología de este tipo de enfermedades:

- a) La respuesta inmune siempre debe estar asociada a una enfermedad.
- b) La enfermedad debe ser reproducible en animales de laboratorio.
- c) Los cambios patológicos en el trastorno humano y en el experimental deben ser paralelos.
- d) La transferencia de la enfermedad autoinmune debe ser resultado de la transferencia de suero o células linfoides del individuo enfermo a un receptor normal (2,3,5).

En el año 1930 Haurowitz formuló la teoría del molde o plantilla para la formación de anticuerpos. En 1959 Macfarlane Burnet concibe la teoría de la selección clonal según la cual las células ya tienen la capacidad genética de sintetizar determinado anticuerpo, y que el antígeno por combinación con su célula específica provoca la proliferación de ésta y por lo tanto formación de concentraciones mesurables de anticuerpo. Esta última teoría se aplica a la tolerancia inmunológica específica en la cual un cuerpo no produce anticuerpos contra una sustancia normalmente antigénica por exposición previa. Burnet sugirió que el autorreconocimiento sucede en la vida neonatal por contacto de las células formadoras de anticuerpo con nuevos antígenos conforme el feto los sintetiza por primera vez. El resultado in útero es una suspensión funcional de la célula, de modo que el cuerpo no produce anticuerpos contra sus propios tejidos.

La teoría de tolerancia inmunológica específica fue probada por Peter Medawar quien realizó una exposición neonatal a antígenos extraños y luego observó que el animal al convertirse en adulto ya no responde al antígeno tal como se establece en la teoría. Estos estudios se realizaron de 1944 a 1960 (2,3,6).

En los años sesentas se presentan dos nuevos descubrimientos uno de tipo humoral y otro de tipo celular. Alick Isaacs descubre el interferón, en nuestros días ya se conocen varios tipos de interferón y la función de cada uno de ellos (6). Por su parte Jackes Miller, Noel L. Warnes, Aleksander Szenberg, determinaron que hay dos clases de linfocitos:

- a) Linfocitos T que controlan la respuesta celular.
- b) Linfocitos B que median la inmunidad humoral.

(7)

Tanto la respuesta humoral como la celular poseen sistemas comunes de regulación como lo es la regulación inmunológica mediante una red idiotípica, considerada por primera vez por Neils Jerne. La

red idiotípica contribuye en el estudio de identificación de antígenos presentes en los linfocitos (5).

Muchos otros investigadores han participado en la dilucidación del funcionamiento del sistema inmune, en los noventa muchos aspectos se mantienen en investigación y sin lugar a duda uno de los temas más interesantes es la autoinmunidad debido a la aparente variabilidad de sus causas. Esta área es un reto ya que por lo menos 5% de la población de Europa y Norte América - dos terceras partes mujeres - sufren de una enfermedad autoinmune (8).

INMUNIDAD

La inmunidad es la agrupación de mecanismos de los que está dotado el animal para reconocer materiales como propios o extraños y neutralizarlos, eliminarlos o metabolizarlos eventualmente con lesión a sus propios tejidos.

La inmunidad tiene a su cargo tres funciones:

- a) *Defensa:* Reconoce y elimina material exógeno.
- b) *Homeostasia:* Se ocupa de las funciones normales degenerativas o catabólicas del organismo y de la eliminación de los elementos celulares lesionados, cuando esta función es anormal se puede producir autoinmunidad.
- c) *Vigilancia:* Reconoce los tipos celulares anormales que constantemente se producen en el organismo. Dichos mutantes pueden ocurrir espontáneamente o ser provocados por algún virus o sustancia química.

Los agentes capaces de despertar la respuesta inmune son llamados antígenos y son moléculas extrañas que deben reunir una serie de características fisicoquímicas (volumen, solubilidad, conformación, etc.), para tener la capacidad de estimular al sistema inmune y poder reaccionar con los productos de la respuesta inmune específica.

Existen antígenos de reacción cruzada, son sustancias presentes en plantas y animales, cuya estructura es muy parecida a la estructura de algún otro antígeno por lo que los elementos generados en contra de este último antígeno también reaccionan con el primero.

La respuesta inmune depende de la constitución genética, edad y estado nutricional del individuo en donde se desarrolla (2,3).

La inmunidad se lleva a cabo por dos mecanismos distintos:

- a) Inespecífico
- b) Específico

MECANISMO INESPECIFICO

La inmunidad inespecífica también es llamada natural e innata ya que es hereditaria. Este tipo de respuesta está conformada por barreras como piel y mucosas cuyo efecto es mecánico y además cuentan con sustancias bactericidas como ácido láctico y ácidos grasos que producen pH ácido; en secreciones corporales como lágrimas, secreciones nasales y saliva se encuentran sustancias como lisozima, en semen espermina y zinc. Otro mecanismo inespecífico es el antagonismo bacteriano. Se pueden mencionar como factores humorales la properdina, el complemento y el interferón, como factores celulares macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos. Todas estas sustancias pueden neutralizar toxinas, virus y tener efectos antibacterianos por lisis o por opsonización y fagocitosis siendo consecuente el fenómeno de inflamación.

INTERFERON

Formando parte de la inmunidad inespecífica está el interfeferón que es una proteína diferente a las globulinas, es producida por células infectadas por virus, por acción de microorganismos, extractos microbianos o polímeros sintéticos, actúan impidiendo la replicación viral en células del huésped. De manera global existen tres tipos de interfeferón: alfa, beta y gamma, de alguno de ellos ya se conocen subtipos.

Producen su efecto antiviral de la siguiente manera: una célula infectada por virus sintetiza interfeferón y lo secreta al líquido extracelular, donde se fija a receptores específicos de las células vecinas no infectadas, en esas células se desreprimen originando nuevas enzimas las que actúan reduciendo en alto grado la traducción del RNAm tanto viral como del huésped, como resultado se forma un cordón de células no infectadas y no infectables alrededor del foco de infección (Fig. 1),(2,9).

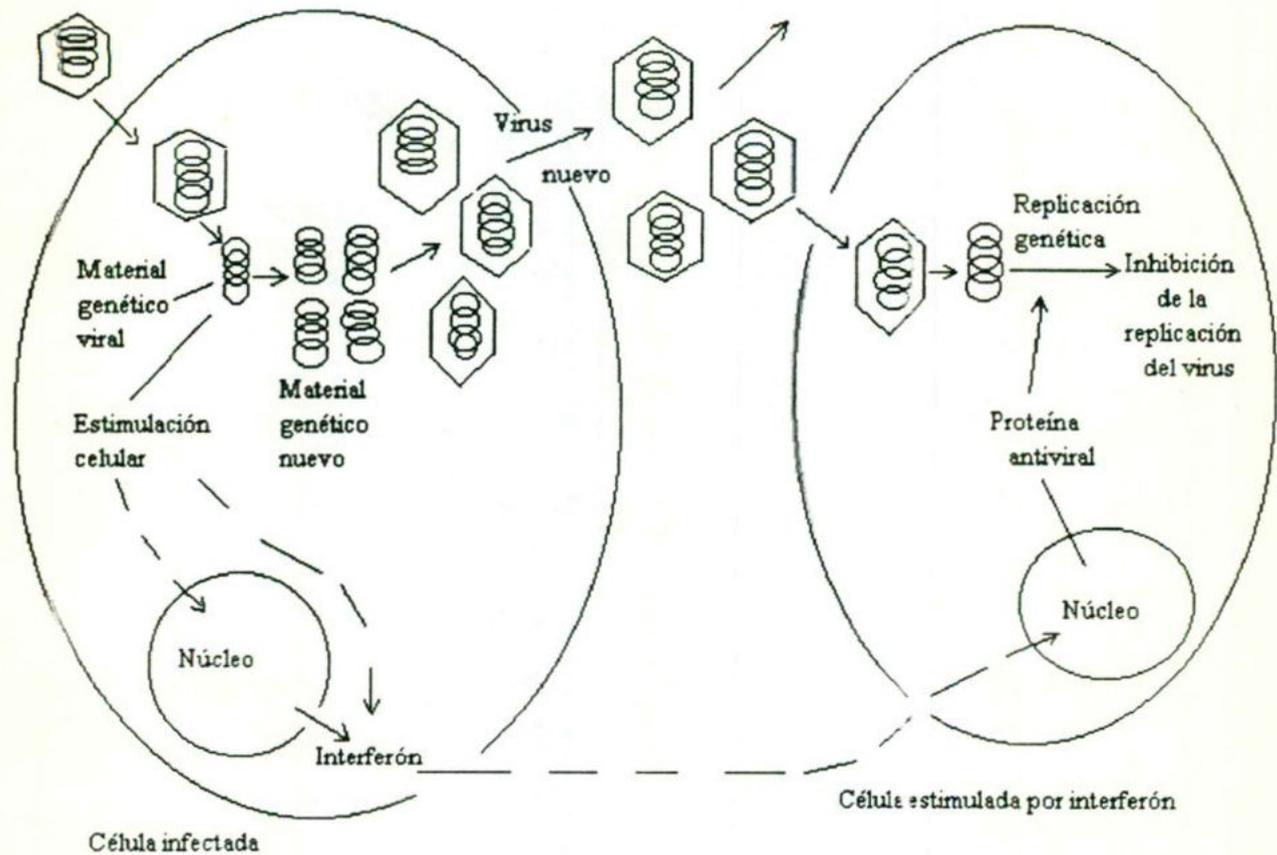


Fig. 1. Esquematación de la secreción y acción del interfeferón.

El interferón Beta además bloquea la expresión de moléculas del complejo HLA sobre la superficie celular en tejidos (8).

El interferón gamma es un agente activo en la respuesta inmune específica como se describe más adelante.

Se considera que los interferones también pueden regular la actividad de células inespecíficas como lo son las células Natural Killer (NK), que actúan predominantemente en infecciones intracelulares como pueden ser las virales. Las células NK a través de sus receptores reconocen estructuras en las glucoproteínas de alto peso molecular que aparecen en la superficie de las células infectadas por virus y que permiten la diferenciación con las células normales. Las células NK se activan y sus gránulos se colocan en el polo más cercano a su célula blanco, después liberan sus sustancias entre ellas a la perforina la cual produce lisis de la membrana celular de la célula blanco logrando así su destrucción.

COMPLEMENTO

Otro factor involucrado en la respuesta inespecífica es el complemento que es un complejo grupo de unas 20 proteínas séricas que actúa en forma de cascada y es activado por el complejo antígeno-anticuerpo o por el anticuerpo solo, vía clásica y alternativa respectivamente, aunque también puede ser inducido por sustancias diferentes como enzimas proteolíticas, dicha activación promueve numerosas funciones corporales y aumenta el efecto del anticuerpo. Por ejemplo, al penetrar una bacteria al organismo puede activar al complemento por la vía alterna, su membrana celular se recubre de C3b, primer elemento de la cascada del complemento, lo que desencadena a la cascada y se forman compuestos quimiotácticos como el C5a que estimula a las células fagocíticas y ellas sufren alteración en su metabolismo y forman un complejo de sustancias bactericidas y de amplificación de la respuesta inmune. También existe la vía clásica mediada por anticuerpos que forman un complejo con el antígeno lo que de igual manera activa a las células fagocíticas para que digieran al antígeno y sea posible la presentación de éste a células efectoras, despertando una respuesta específica la que se explica más adelante (Cuadro 2),(2,9).

A la activación del complemento le corresponde la lesión tisular en la patogenia de ciertas enfermedades. Dos causas principales de patogenia mediada por el complemento son la activación por autoanticuerpos y la activación por complejos inmunes.

a) Los autoanticuerpos pueden originarse después de una lesión o infección tisular, o por mecanismos todavía no conocidos. La fijación de un autoanticuerpo dirigirá la activación del complemento contra el tejido blanco del huésped, (hipersensibilidad tipo II). Este es el mecanismo de lesión tisular en el síndrome de Goodpasture, en él hay autoanticuerpos para membranas basales glomerulares, tubulares y alveolares.

b) La activación del complemento en las paredes de vasos pequeños y capilares por complejos inmunes, formados localmente o depositados desde la circulación, producen lesión tisular e inflamación seguida de vasculitis, (hipersensibilidad tipo III). Este mecanismo inmunopatológico se conoce con el nombre de reacción de Arthus y constituye la patogenia de la enfermedad del suero y de la neumonía por hipersensibilidad (2).

MECANISMO ESPECIFICO

Las características primordiales del mecanismo específico son: especificidad, heterogeneidad y memoria.

La respuesta específica tiene un aspecto celular y otro humoral. El aspecto celular está mediado por células timo dependientes, llamadas células T, originadas en médula ósea y diferenciadas en el timo, produciendo dos tipos de células, linfocitos T cooperadores (CD4) y linfocitos T citotóxicos (CD8). La respuesta celular hace frente a las infecciones intracelulares debidas a microorganismos presentes en el interior de células fagocíticas que escapan a los mecanismos líticos de las mismas o bien microorganismos que se han introducido de una forma activa en otro tipo de células que no tienen capacidad para destruirlos, y que en muchos casos aprovechan la maquinaria de la propia célula para reproducirse (virus), (1). El aspecto humoral es mediado por células B las cuales se originan y diferencian a nivel de médula ósea.

Tanto las células linfoides T como las B originan receptores específicos para un antígeno en la superficie celular (1,9). En el caso de las células B los receptores son inmunoglobulinas (anticuerpos), en su mayoría clase M y en menor cantidad D. Cada molécula de inmunoglobulina posee dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras, kappa o lambda, idénticas. Las cuatro cadenas poseen una parte constante y otra variable, ésta última es idéntica en los anticuerpos generados por una misma célula B independientemente de la clase de inmunoglobulina (fig. 2).

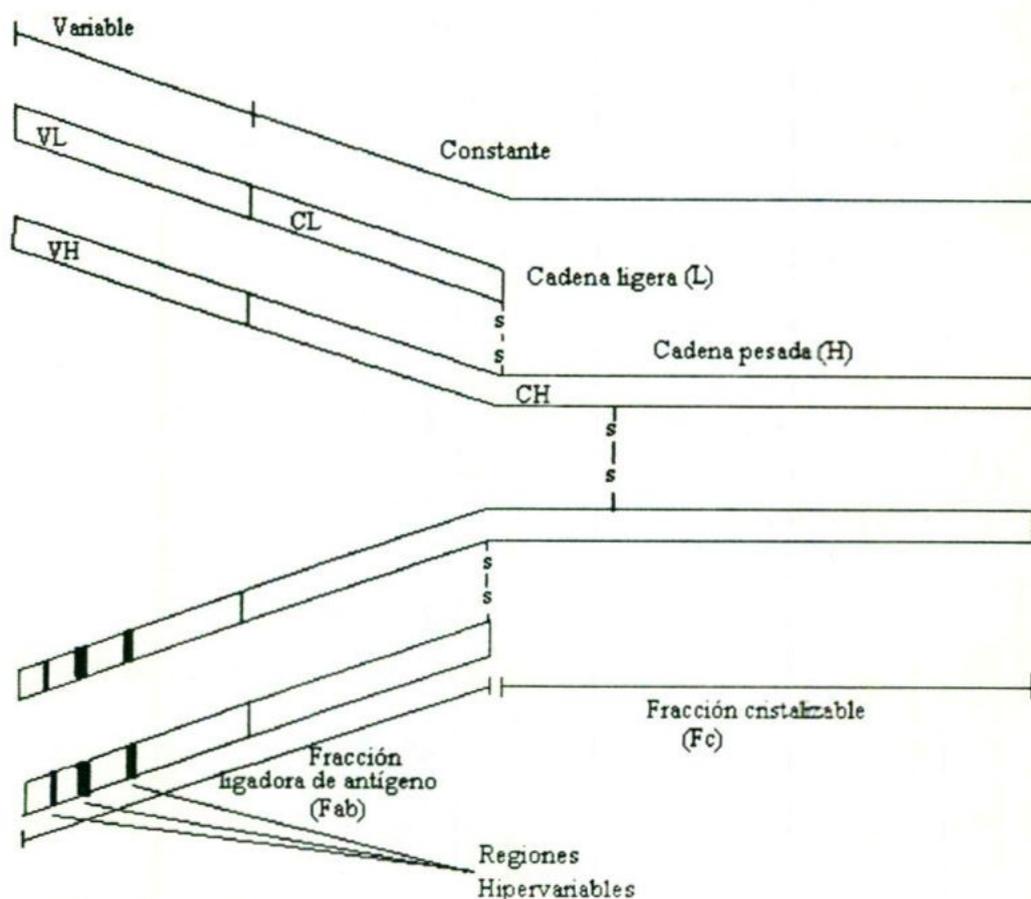


Fig. 2. Estructura de las inmunoglobulinas.

La gammaglobulina inmune no es un tipo único de proteína como ya se mencionó, en el hombre se han identificado cinco diferentes clases (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clases de inmunoglobulinas presentes en el hombre

CLASE	ASOCIACION	SUBTIPOS	CARACTERISTICAS
IgA	Monómeros	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5	Bivalente, atraviesa placenta, fija al complemento.
IgM	Pentámero		Univalente, se forma en el curso inicial de una inmunización con antígenos T dependientes.
IgA	Monómero	IgA1, IgA2	IgA1 posee galactosamina a diferencia de IgA2. Se encuentran en baja concentración en suero y elevada concentración en saliva, lágrimas, secreciones corporales. Fija al componente secretorio (s), el que le da resistencia a la inmunoglobulina contra las enzimas proteolíticas, de esta forma puede desempeñar un mecanismo de defensa contra bacterias y virus.
IgD	Monómero		Unidad de reconocimiento de antígeno en respuesta inmune.
IgE	Monómero		Responsable de la anafilaxia activa y pasiva, de la alergia atópica predomina la estructura con cadenas Kappa.

(2,3,10)

La respuesta humoral depende de la presencia de anticuerpos los cuales sólo pueden neutralizar toxinas bacterianas o virus. Los mecanismos efectores más potentes derivados de la unión del anticuerpo con el antígeno dependen de la activación del sistema del complemento y la intervención de las células fagocíticas o bien de la interacción entre células CD4 y linfocito B asociado el último al antígeno al cual ya ha procesado, en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), clase II (9,11).

Es necesario señalar que el sistema HLA desempeña un papel central en la regulación de la respuesta inmune. El HLA es una acumulación de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 que codifica diferentes familias de proteínas. Estas comprenden moléculas clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) y las moléculas clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) que son glucoproteínas de la superficie celular (12).

Las células presentadoras (células dendríticas, linfocitos B y células de estirpe monocito/macrófago), endocitan al antígeno, lo procesan, desnaturalizan y reducen a pequeños fragmentos por proteólisis en endosomas, fagosomas y lisosomas, muy probablemente allí se unen los fragmentos a las moléculas HLA en una hendidura en este último que les es propia. Cada molécula HLA tiene capacidad para unir péptidos diferentes y de esto depende la restricción de la respuesta dependiente de estos alelos.

El complejo resultante es transportado a la superficie celular donde quedará expresado. Linfocitos T CD4+ de clones con especificidad para el complejo lo reconocerán y resultarán activados, se iniciará entonces una respuesta.

El macrófago secreta interleucina 1 (IL 1), que estimula a las células CD4 que sintetizan IL 2 la cual estimula la proliferación de linfocitos T que pueden responder. Producen linfocinas que activan a los macrófagos que a su vez son más agresivos que las primeras células que respondieron. La relación macrófago - linfocito T es compleja ya que los macrófagos regulan a su vez la acción de los linfocitos T.

Las células T liberan MIF (factor inhibidor de la migración), para que los macrófagos se queden en el sitio de acción y MAF (factor activador de macrófagos), para que los macrófagos sean más agresivos. Los macrófagos pueden reproducirse en el sitio de acción (2,3).

Se han mencionado algunas de las sustancias liberadas durante la respuesta inmune, mayor número de ellas se citan en el Cuadro 2. De manera general, las sustancias producen la fagocitosis de antígenos, destrucción de células infectadas gracias a la acción de fagocitos, anticuerpos potenciados por el complemento, células granulocíticas que sufren degranulación y liberan sustancias que repercuten incluso en el sistema vascular, sustancias líticas y citotóxicas.

Debemos decir que esta respuesta puede ser activada por células tisulares ya que contienen HLA clase I. La célula si es infectada por un virus replica el material de él y en algún momento al procesar alguna de las ésta será transportada hasta la membrana celular junto con la molécula HLA clase I, a lo que las células CD8 pueden responder siempre y cuando linfocitos cooperadores hayan sido activados en su proximidad por fragmentos de antígeno presentados por moléculas HLA clase II, es de notarse que esta última molécula puede ser expuesta en las membranas celulares de tejidos, que en lo común no lo presentan, por un estímulo por interferón gamma producido localmente durante una infección vírica o en cualquier respuesta inflamatoria, se comprende que en este caso no sería necesaria una célula especializada en la presentación de antígeno para generar la respuesta inmune (9,11).

La respuesta inmune inespecífica y específica están ligadas y es difícil delimitarlas, sus interacciones se describen de manera simple en la Figura 3.

Cuadro 2. Sustancias secretadas durante la respuesta específica e inespecífica

<i>FAGOCITOSIS</i>			
	PROPIEDADES	SUSTANCIAS	
Sustancias que intervienen en la digestión	Quimiotaxinas	Propias del antígeno. Péptidos constituyentes de la cascada del complemento.	
	Dependiente de oxígeno	Oxígeno singulete Agua oxigenada Haluros	Ión hidroxilo Ión superóxidos

PROPIEDADES		SUSTANCIAS	
Independientes de oxígeno		Proteínas catiónicas Histonas con núcleo Elastasa	Lactoferrina Lisozima
<u>INFLAMACION</u>			
FUENTE	SUSTANCIA	EFECTOS	
Sustancias derivadas de basófilos y mastocitos	Histamina	Vasodilatación, contracción muscular, regulación de la quimiotaxis, etc.	
	Serotonina	Contracción del músculo liso, aumento en la permeabilidad muscular.	
	Heparina	Anticoagulante.	
	Kininas	Dilatación de arteriolas, aumento de permeabilidad vascular y aumento en la marginación de los leucocitos de los vasos sanguíneos.	
	Factor de agregación de plaquetas (P.A.F.)	Vasodilatación, aumento en la permeabilidad vascular, agregación y activación de neutrófilos y plaquetas.	
Elementos de la cascada de coagulación			
Elementos de la cascada del complemento			
Elementos de la cascada del ácido araquidónico:			
Vía lipooxigenasa	Leucotrienos	Broncoconstricción, estimula neutrófilos, agregación, liberación de enzimas y generación de superóxidos.	
Vía ciclooxigenasa	Tromboxano	Agregación de plaquetas, vasoconstricción y constricción de músculo liso.	
	Prostaglandinas	Broncoconstricción, vasoconstricción, antiagregación de plaquetas, vasodilatación y edema.	
<u>CITOCINAS</u>			
CITOCINA	FUENTE	FUNCION ESTIMULADORA	
		<u>Interleucinas</u>	
IL 1	Macrófagos, fibroblastos	Proliferación de linfocitos B y T activados. Inducción de PGE2 y citoquinas de macrófagos. Inducción de neutrófilos y moléculas de adhesión de T sobre células endoteliales. Inducción de IL 6, INF B1 y GM-CSF. Inducción de fiebre, proteínas de fase aguda, resorción ósea por osteoclastos.	

Cuadro 2. Sustancias secretadas durante la respuesta específica e inespecífica, (Continuación).

CITOCINA	FUENTE	FUNCION ESTIMULADORA
IL 2	T	Crecimiento de linfocitos T y B activados; activación de linfocitos NK.
IL 3	T, MC	Crecimiento y diferenciación de factores hematopoyéticos, crecimiento de mastocitos.
IL 4	T CD4, MC, estroma de MO	Proliferación de B activados, T, mastocitos y precursores hematopoyéticos. Inducción de CMH clase II (HLA clase II) y FcεR en linfocitos B. Modificación de isotipo a IgG1 e IgE.
IL 5	T CD4, MC	Proliferación de linfocitos B activados. Producción de IgM e IgA.
IL 6	T CD4, macrófagos, fibroblastos	Crecimiento y diferenciación de efectores de linfocitos B y T y precursores hematopoyéticos.
IL 7	Células del estroma de MO	Proliferación de linfocitos pre-B, linfocitos T CD4, CD8 y linfocitos T maduros activados.
IL 8	Monocitos	Quimiotaxis y activación de neutrófilos. Quimiotaxis de linfocitos T.
Factores estimulantes de colonias		
GM-CSF	T, macrófago, fibroblastos	Crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos. Activación de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos.
G-CSF	Fibroblastos	Crecimiento de granulocitos maduros.
M-CSF	Fibroblastos	Crecimiento de colonias de macrófagos
Factores de necrosis tumoral		
TNF-alfa	Macrófago, T	Citotoxicidad tumoral; caquexia.
TBF-beta	T CD4	(Citotoxicidad tumoral). Inducción de proteínas de fase aguda. Actividad anti-viral y anti-parasitaria. Activación de células fagocíticas. Inducción de IFN gamma y alfa, IL 1, GM-CSF e IL 6. Shock endotóxico.
Interferones		
INF-alfa	Leucocitos	Anti-viral; expresión del CMH clase II.
INF-beta	Fibroblastos	Reprime la expresión del CMH clase II en células endoteliales.
INF-gamma	T, (¿macrófagos?)	Anti-viral; activación de macrófagos. Expresión de CMH clase I y II en macrófagos y células endoteliales. Diferenciación de T citotóxicos. Síntesis de IgG2a por B activados. Antagonismo de varias acciones de IL 4.

NOTA: MO. mastocito.

Cuadro 2. Sustancias secretadas durante la respuesta específica e inespecífica, (Continuación).

(2.9)

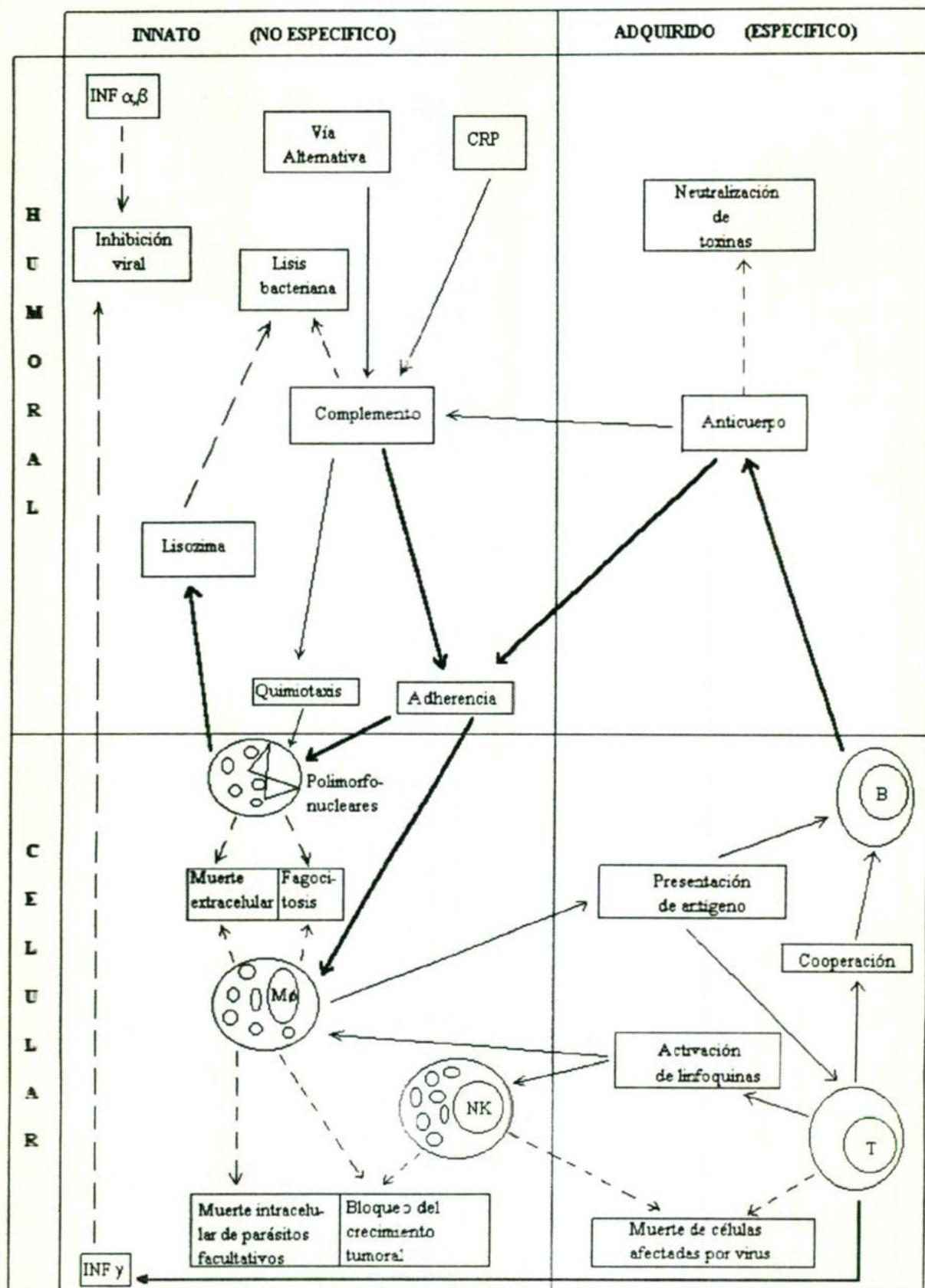


Fig. 3. Esquema simplificado que enfatiza las interacciones entre los mecanismos de inmunidad innata y adquirida

REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE

Después de desencadenada la respuesta inmune debe existir un punto limite a su desarrollo, para evitar daños al organismo. Por ello existen sustancias que regulan la respuesta. Se encuentra en tela de juicio el que existan linfocitos T supresores, ya que se considera que los mismos linfocitos CD4 y CD8 producen sustancias que evitan la acción exagerada de los elementos inductores de la respuesta específica tanto en el aspecto humoral como el celular y se plantea la existencia de dos clases de linfocitos T, cada uno cooperador en un tipo de respuesta diferente, los que regulan la respuesta celular tratan de inhibir la humoral y viceversa (11).

La depuración del antígeno durante el curso de una respuesta inmunitaria conduce a un descenso notable de la síntesis de anticuerpos y del número de células secretoras de los mismos. Las células CD4 no expanden de manera indefinida los tamaños de los clones de linfocitos B y células CD8 dado que los factores de maduración inhiben la acción de linfocinas proliferativas. Se considera que las células CD4 inducen la supresión y tanto la célula inductora de supresión como la célula efectora de ella son específicas de antígeno.

REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

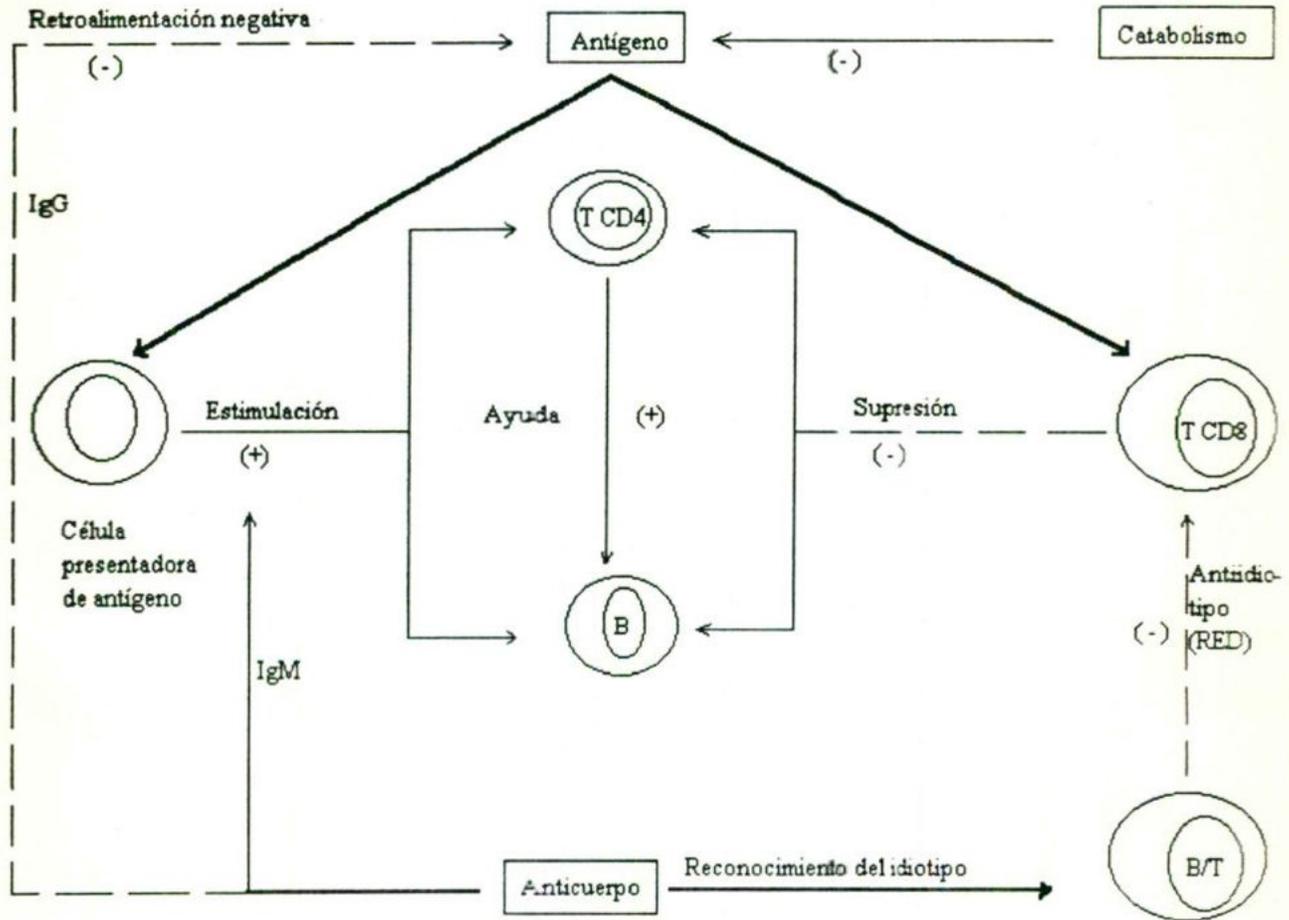


Fig. 4.

La red idiotípica es uno más de los mecanismos de regulación (Fig. 4), está conformado por autoanticuerpos que justifican su formación de la siguiente manera: los receptores de linfocitos antígeno reactivos poseen una región hipervariable que determina su especificidad para el antígeno, dicha región tiene características antigénicas por lo que es capaz de despertar una respuesta específica humoral leve, se forma un anticuerpo contra cada una de las regiones, este anticuerpo a su vez está dotado de una región hipervariable antigénica que como en el caso anterior se llama idiotipo y estimula la generación de un nuevo antiidiotipo. El número de antiidiotipos generados por un solo idiotipo no es ilimitado ya que las interacciones entre ellos mismos forman un complejo complementario que inhibe la formación de más antiidiotipos (Fig. 5). Se cree que los linfocitos T también pueden actuar así formándose células linfocíticas T reactivas con los receptores de linfocitos T a antígenos extraños entonces los linfocitos T con receptores complementarios idiotipo/anti-idiotipo se unen, se produce la supresión.

Es posible que la red idiotípica de línea bacteriana juegue un papel fundamental en el mantenimiento del repertorio genético de la región hipervariable y en la determinación del estado inicial del sistema inmunitario antes del encuentro con el antígeno (4,9).

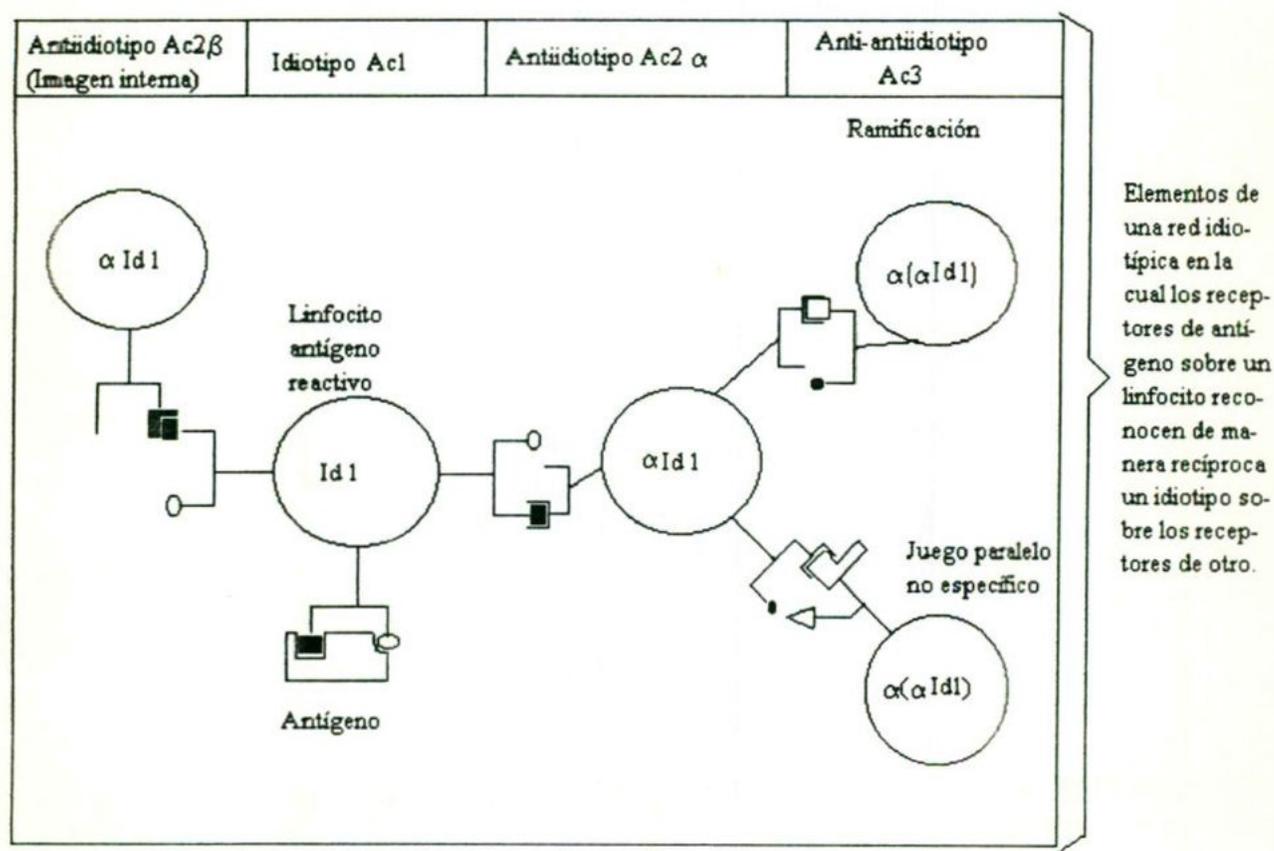


Fig. 5. Red idiotipo-antiidiotipo

(9)

RESPUESTAS ANORMALES DEL SISTEMA INMUNE

Cualquier alteración a nivel de regulación ya sea en la respuesta inicial o en respuestas secundarias generan daños de hipersensibilidad o autoinmunidad en el individuo.

A) HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad han sido clasificadas por Gell y Coombs en cuatro grupos:

Tipo I. Respuestas anafilácticas

Dependen de la reacción del antígeno con el anticuerpo IgE específico ligado a través de su Fc al mastocito, lo que lleva a la liberación de gránulos de mediadores tales como histamina, leucotrienos y factor activador de plaquetas, además de factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos.

Tipo II. Respuesta citotóxica dependiente de anticuerpo

Incluye la muerte de las células portadoras del anticuerpo fijado al antígeno de superficie. Es dependiente del complemento el cual estimula la fagocitosis o lisa a las células en donde se ha insertado.

Tipo III. Respuesta mediada por complejos inmunes

Resulta de los efectos de los complejos antígeno-anticuerpo a través de la activación del complemento y la atracción de los leucocitos polimorfonucleares liberadores de enzimas lesivas para los tejidos ante el contacto con el complejo, o bien, la agregación de las plaquetas para producir microtrombos y la liberación de aminas vasoactivas.

Tipo IV. Reacción de hipersensibilidad tardía

Se basa en la interacción del antígeno con linfocitos T imprimados y representa el daño tisular resultante de reacciones de inmunidad celular inadecuadas.

Estas respuestas no controladas y exageradas de la respuesta inmune se ven incrementadas con cada nuevo contacto con el antígeno desencadenante (4,9).

B) AUTOINMUNIDAD

Así como los antígenos extraños al organismo pueden desencadenar una respuesta inmune, los autoantígenos pueden hacerlo también al romper las condiciones de autotolerancia en el organismo.

Tolerancia

La tolerancia a autoantígenos puede ser producto de la eliminación clonal precoz. En el proceso de desarrollo linfocitario dentro de los órganos primarios (saco vitelino, hígado), el contacto con las

moléculas propias suele conducir a la eliminación de los clones que reconocen a los antígenos propios, hay una eliminación física de las células autorreactivas. Los linfocitos que maduran en los órganos primarios y salen de ellos a torrente sanguíneo o linfático pueden hacerse tolerantes a las moléculas propias en la periferia, especialmente cuando éstas no están presentes en las células presentadoras de antígenos, por lo tanto se generan células no respondedoras aunque existan en circulación y tejido linfoide.

Es posible una tolerancia producida por falta de comunicación, si la molécula propia no puede contactar con las células T, no puede haber respuesta. Por ejemplo, la molécula de mielina, sólo mínimas cantidades de ella catabolizada y en circulación pueden ser captadas por células presentadoras de antígeno pero la cantidad es mucho menor a la necesaria para activar a células T no sensibilizadas. Además, las células de los órganos en los que aparece no suelen expresar HLA clase II por lo que no hay oportunidad para la tolerización de los linfocitos T cooperadores de la periferia. La tolerancia puede darse por actividad supresora, ésta suele adscribirse a una serie de combinaciones de posibles interacciones que incluyen:

- a) Cambio en el modo de respuesta inmunológica, de inmunidad mediada por células a inmunidad mediada por anticuerpos, debido a la producción de diferentes grupos de citoquinas por distintas subpoblaciones de células T.
- b) Absorción de citoquinas esenciales por las células supresoras lo que evita la división de otros linfocitos.
- c) Liberación de moléculas inmunosupresoras inespecíficas tales como prostaglandinas o ACTH (que induce la formación de corticoesteroides).
- d) Actividad citostática específica de las células supresoras sobre las células autorreactivas.
- e) Inducción de anergia en la población autorreactiva producida por células estimuladoras que dan sólo una señal parcial de activación. (9,13)

Localización de las enfermedades autoinmunes

Como ocurre con todo tipo de maquinaria, siempre existe la posibilidad de que estos sistemas puedan romperse lo que generaría un proceso autoinmune. Como consecuencia se generan trastornos autoinmunes que pueden ser específicos de órgano, trastornos en los cuales las lesiones tienden a localizarse en un único órgano pero los anticuerpos no son órgano específicos, y por último trastornos no específicos de órgano (Cuadro 3). Existe tendencia a que aparezca más de un trastorno autoinmune en el mismo individuo, y cuando esto se produce a menudo la asociación se realiza entre enfermedades del mismo tipo en lo referente a la localización.

Cuadro 3. Ejemplificación de enfermedades autoinmunes, en forma gradual, de acuerdo a su especificidad a un órgano.

Específicas de órgano



Tiroiditis de Hashimoto
 Mixedema primario
 Tirotoxicosis
 Anemia perniciosa
 Gastritis atrófica autoinmune
 Enfermedad de Addison
 Menopausia prematura (pocos casos)
 Infertilidad masculina (pocos casos)
 Miastenia gravis
 Diabetes juvenil
 Síndrome de Goodpasture
 Pénfigo vulgar
 Penfigoide
 Oftalmia simpática
 Uveitis facogénica
 ¿Esclerosis múltiple?
 Anemia hemolítica
 Púrpura trombocitopénica idiopática
 Leucopenia idiopática
 Cirrosis biliar primaria
 Hepatitis crónica activa HBs-ve
 Colitis ulcerosa
 Síndrome de Sjögren
 Artritis reumatoide
 Esclerodermia
 Granulomatosis de Wegener
 Lupus eritematoso sistémico

No específicas de órgano

(9)

Factores determinantes de las enfermedades autoinmunes

Las células efectoras de la enfermedad autoinmune se encuentran en individuos normales, si bien deben requerirse condiciones anómalas para su estimulación favorecidas por factores:

Genéticos

Se considera que los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CMH o HLA) y los genes de las inmunoglobulinas así como de los receptores en las células T determinan la susceptibilidad o la resistencia al desarrollo de la autoinmunidad ya que en varios padecimientos autoinmunitarios están relacionados alelos DR2, DR3, DR4, DR5, ejemplo de ello es la enfermedad de Addison asociada a HLA-DR3, artritis reumatoide asociada a HLA-DR4, esclerosis múltiple asociada a HLA-DR2. Esto facilita la estimulación de linfocitos cooperadores.

sustancia exógena, de esa manera aunque desaparezca el antígeno exógeno la respuesta inmunitaria se sigue desarrollando.

Mecanismo de evitación de idiotipo

Los linfocitos T cooperadores con especificidad por el idiotipo sobre un receptor de linfocitos puede ser activado de manera indirecta por un microorganismo o virus que infecte el organismo. Al desencadenar la generación o síntesis de anticuerpos que posean un idiotipo idéntico al presente en receptores de células B o T.

Es posible que las interacciones de la red idiotípica permitan que la infección viral de origen a autoanticuerpos capaces de reaccionar con el receptor viral. Dado que todos los virus se unen a receptores complementarios específicos sobre la célula que infectan, esta secuencia de procesos puede tener serias consecuencias.

Activación policlonal

A menudo los microorganismos presentan propiedades adyuvantes por sus activadores linfocitarios policlonales tales como endotoxinas bacterianas que actúan proveyendo una señal inductora no específica para la estimulación de linfocitos B, evitando la necesidad de la ayuda de linfocitos T específicos. Esto puede ocurrir por interacción directa con el linfocito B o en forma indirecta por estimulación de la secreción de factores no específicos por los linfocitos T o los macrófagos. El mecanismo puede generar autoanticuerpos no específicos de órgano dirigidos contra autoanticuerpos tales como DNA por ejemplo.

Disminución de la actividad de las células T supresoras

La pérdida de una subpoblación dada de células T supresoras específica para el autoantígeno o la pérdida no específica de esta clase de células podría tener como consecuencia la aparición espontánea de anticuerpos.

Liberación de antígenos secuestrados

Si un antígeno es secuestrado en un órgano, evitando así el contacto con el sistema linforreticular, no puede establecerse la tolerancia inmunológica a nivel de células B y T, cualquier lesión tisular que da oportunidad a que el autoantígeno sea expuesto más tarde durante la vida podría dar oportunidad para la formación de autoanticuerpos.

Expresión inadecuada de moléculas CMH clase II

La mayoría de los autoantígenos específicos de órgano por lo general aparecen en la superficie de las células del órgano blanco en el contexto de moléculas del CMH clase I y no de clase II. Como tales no pueden comunicarse con los linfocitos T cooperadores y son silenciosos desde el punto de vista inmunitario, investigadores supusieron que si los genes clase II fueran desreprimidos de alguna manera y se sintetizaran ahora moléculas clase II, dotarían a las moléculas superficiales de autoantigenicidad potencial.

El interferón gamma es un estimulador de la desrepresión del gen de clase II pero está sin resolverse si la expresión adventicia de clase II en células infectadas por virus se produce por inducción del interferón gamma y así se genera imprinación de linfocitos T cooperadores autorreactivos, o si la reacción de linfocitos T ya activados induce la expresión de clase II por liberación de interferón gamma y transforma a la célula en un blanco más atractivo para provocar el consecuente daño tisular.

Desequilibrio de las citoquinas

Implica la producción no regulada de citoquinas que provocadas por una reacción inflamatoria local es capaz de iniciar la autoinmunidad posiblemente a través de una regulación ascendente de la expresión de CMH, por aumento de la concentración disponible de autoantígeno intracelular procesado, por incremento de la avidéz de las células presentadoras de antígeno por linfocitos T no inprimados o aún mediante la transformación de células anérgicas capaces de responder al antígeno (9,13).

Teoría de la clona prohibida

Existe una clona de linfocitos mutantes nacida por mutación somática. Las células mutantes que llevan un antígeno de superficie reconocido como extraño (mutante antigénicamente positivo) por lo general serían destruidas pero aquellas que carecen de ese antígeno (mutante antigénicamente negativo), no serían destruidas. Estas clonas prohibidas son capaces de reaccionar con tejido blanco por semejanza genética de manera análoga a una reacción de incompatibilidad génica de linfocitos del tipo injerto contra huésped (2).

Si se considera que los anticuerpos son los responsables de la autoagresión la enfermedad debe considerarse autoinmune cuando:

- a) Los anticuerpos estén presentes en todos los casos que se registren de dicha enfermedad.
- b) Anticuerpos específicos contra antígenos propios del individuo bien identificables.
- c) La enfermedad es transmitida pasivamente a otro individuo de la misma especie mediante la inoculación de suero del animal afectado.
- d) En las lesiones que produce la enfermedad se hallan células mononucleadas y gammaglobulinas (10).

ORGANIZACION CELULAR DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema inmune actúa en cualquier sitio del organismo incluso en el sistema nervioso central, el cual no está irrigado por el sistema linfático pero sí por el sistema sanguíneo por el que se transportan células participes de las respuestas inmunes. Es lógico pensar que cualquier daño a nivel de barrera hematoencefálica favorece el contacto de las células inmunes con el sitio de acción. De esta forma el sistema nervioso puede verse afectado de manera favorable o perjudicial por el sistema inmune. Un mecanismo perjudicial se da cuando la respuesta del huésped a un agente infeccioso desencadena el sistema inmunológico para realizar un asalto autoagresivo directo sobre el sistema nervioso, originando una enfermedad autoinmune como pueden ser las enfermedades debidas a una respuesta en contra de receptores de neurotransmisores, contra los neurotransmisores mismos, contra componentes de la superficie de las células nerviosas o contra productos celulares como lo es la mielina (13).

Para favorecer el entendimiento del proceso autoinmune a nivel de sistema nervioso central debemos antes establecer un panorama general de la organización celular en esa área.

El sistema nervioso está compuesto básicamente por células especializadas, cuya función consiste en recibir estímulos sensoriales y transmitirlos a los órganos efectores, musculares o glandulares. Los estímulos sensoriales originarios del interior y del exterior del cuerpo se correlacionan dentro del sistema nervioso, y los impulsos eferentes están coordinados de manera que los órganos efectores actúan en conjunto y armoniosamente para el bienestar del individuo. Además, el sistema nervioso de las especies superiores tienen la capacidad de almacenar información sensorial recibida durante experiencias pasadas, y esta información, cuando es adecuada, es integrada con otros impulsos nerviosos y conducida en la vía eferente común.

El sistema nervioso se divide en dos partes principales: el sistema nervioso central, que consta del encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico que consta de los nervios craneales y raquídeos y sus ganglios. El encéfalo y la médula espinal se hallan suspendidos en líquido cefalorraquídeo y están protegidos además por los huesos del cráneo y la columna vertebral (Fig. 6).

El sistema nervioso central cuenta con neuronas, neuroglia, vasos sanguíneos y meninges, en el sistema nervioso periférico existen además de neuronas, células de Schwann, tejido conectivo y vasos sanguíneos.

El interior del sistema nervioso central está organizado en sustancia gris y blanca. La sustancia gris consta de neuronas cada una de las cuales posee un cuerpo celular que es como el de cualquier otra célula pues consiste fundamentalmente en una masa de citoplasma en la que se encuentra un núcleo limitado por una membrana además de organelos e inclusiones (sustancia de Nissl, aparato de Golgi, mitocondrias, microfilamentos, microtúbulos, lisosomas, centriolos, lipofuscina, melanina, glucógeno y lípidos).

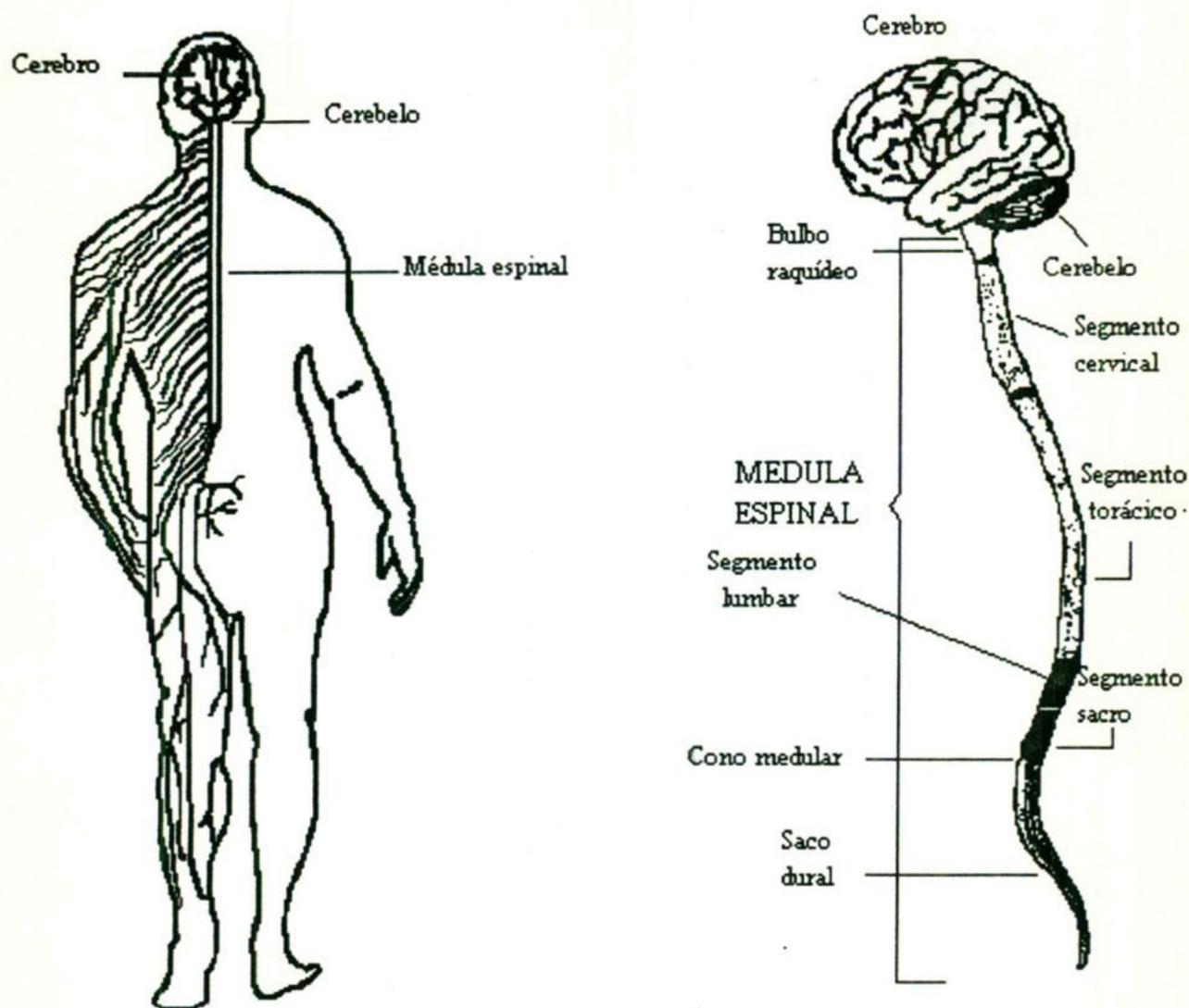


Fig. 6. Sistema Nervioso Central

(49)

Del cuerpo celular sobresalen varias prolongaciones responsables de recibir la información y conducirla hacia el cuerpo celular, las dendritas. Hay prolongaciones que conducen impulsos procedentes del cuerpo celular y son llamados axones, tanto dendritas como axones a menudo se llaman fibras nerviosas. Las porciones proximales de las prolongaciones al cuerpo celular están rodeadas por la neuroglia.

La sustancia blanca está compuesta por fibras nerviosas, incluidas en la neuroglia.

Las neuronas se encuentran en encéfalo, médula espinal y los ganglios. Si una neurona es destruida a consecuencia de algún traumatismo o una enfermedad no es reemplazada porque carece de la capacidad de división celular.

Las neuronas están vinculadas entre sí en forma de vías de conducción funcionales. La proximidad entre dos neuronas que da lugar a una comunicación interneuronal funcional origina un sitio denominado sinapsis, en esta definición también se incluye el sitio en el cual una neurona se encuentra en proximidad a una célula muscular esquelética y se produce una comunicación funcional. En condiciones fisiológicas, la comunicación en una sinapsis tiene lugar solamente en una dirección, el tipo más común es el que se establece entre un axón de una neurona y la dendrita o el cuerpo celular de otra neurona (Fig. 7).

Cuando la membrana que forma la superficie de las neuronas es apropiadamente estimulada de manera eléctrica, mecánica o química mediada por un receptor sináptico específico de membrana, las compuertas de la membrana se abren para permitir la afluencia rápida de sodio iónico y en menor cantidad de calcio iónico, los que se difunden a través de la membrana plasmática al citoplasma celular desde el líquido intersticial. Esto provoca la progresiva despolarización de la membrana ocasionando el denominado potencial de acción. En milisegundos cesa el aumento de la permeabilidad para los iones de sodio y aumenta para los iones de potasio iónico de manera que los iones de potasio comienzan a salir del citoplasma celular y de esta manera el área localizada de la célula vuelve al estado de reposo.

Una vez generado, el potencial de acción se extiende por la membrana celular, se aleja del sitio de iniciación y es conducido por las prolongaciones neuronales en forma de impulso nervioso. Para que el impulso se propague y su magnitud y frecuencia no se alteren es necesario que las vainas de mielina que recubren los axones estén intactas ya que estas vainas son un elemento aislante eléctrico que rodea a la mayor parte del nervio y acelera en gran medida la propagación de la señal al permitir a los iones fluir dentro y fuera de la membrana sólo donde ésta no se halla recubierta del aislante (15,16,17).

¿De dónde proviene la mielina? Hemos dicho que las neuronas están sostenidas por un tejido especializado denominado neuroglia, éste está constituido por células que en general son más pequeñas que la neurona y las superan en número unas cinco a diez veces; constituyen aproximadamente la mitad del volumen total de encéfalo y la médula espinal.

Hay cuatro tipos principales de células de la neuroglia: oligodendrocitos, astrocitos, microglia y del epéndimo.

Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos tienen cuerpos celulares pequeños y algunas prolongaciones delgadas, con frecuencia se hallan en hileras o a lo largo de las fibras nerviosas y alrededor de los cuerpos de las células nerviosas y son llamadas interfasciculares, o bien pueden circundir los cuerpos de las células y son llamados oligodendrocitos satélites.

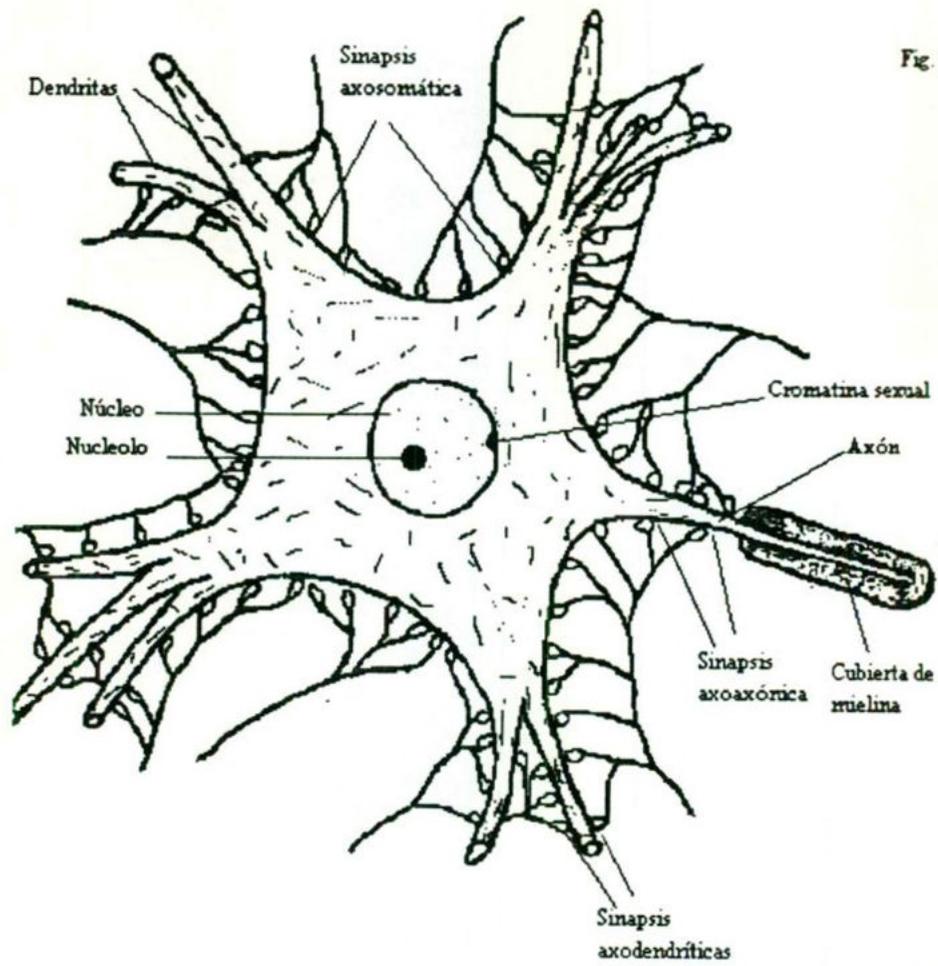


Fig. 7a. Representación del cuerpo celular de una neurona.

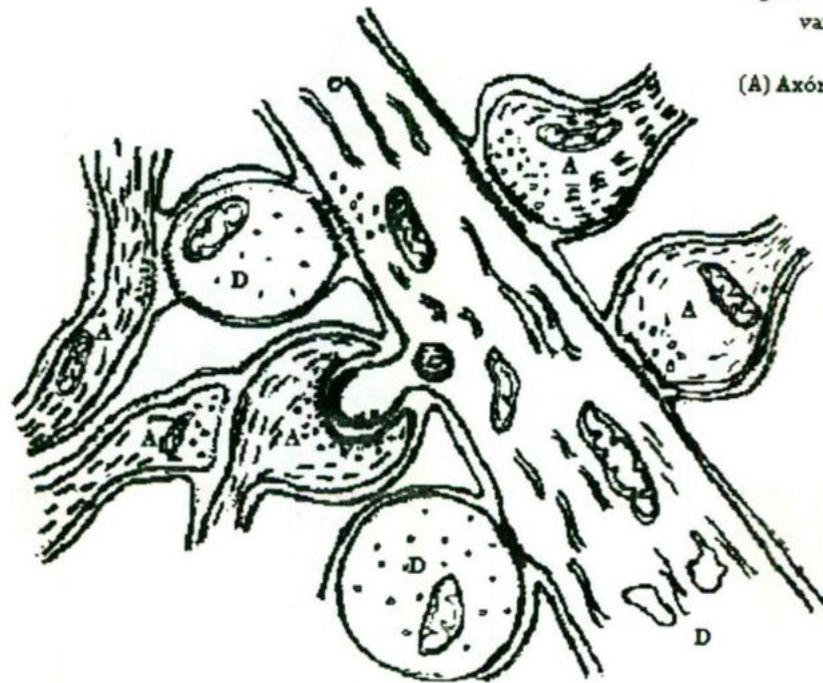


Fig. 7b. Ultraestructura de varios tipos de sinapsis.

(A) Axón (D) Dendritas

Los oligodendrocitos interfasciculares son los responsables de producir y mantener las vainas de mielina de las fibras nerviosas del sistema nervioso central, a pesar de que la mielina de los nervios periféricos se forma a partir de las células de Schwann. Como los oligodendrocitos poseen varias prolongaciones cada uno puede formar hasta sesenta segmentos internodales de mielina en el mismo axón o en axones diferentes. Para formar la mielina, un proceso o proyección de un oligodendrocito envía proyecciones hasta a 20 ó 30 axones en un área vecina de varios milímetros, que mielinizan segmentos axonales de un milímetro o menos en una fibra.

La síntesis más activa de mielina se inicia en útero, en la decimosexta semana de vida intrauterina, y continúa durante los dos primeros años de vida; luego, continúa una síntesis más lenta hasta que se llega al sistema nervioso central adulto.

Cada capa de mielina madura estrechamente compacta es una hojuela bimolecular lipídica entre capas paralelas de proteínas hidratadas, en aposición estrecha con los grupos polares de las moléculas de lípidos. Los lípidos, que constituyen el 75% del peso seco de la mielina, incluyen cerebrósidos, fosfolípidos y colesterol. Las proteínas están constituidas por la molécula característica, proteína básica de mielina (PBM, el antígeno capaz de despertar encefalomielitis alérgica experimental en animales de laboratorio), glucoproteína relacionada con la mielina, proteínas proteolípicas pero aún no bien caracterizadas. Al parecer las proteínas existentes en la vaina de mielina, tanto las integrales como las periféricas mantienen juntas las múltiples dobles capas de membranas para formar la estructura aislante hidrófoba que es impermeable a los iones y al agua favoreciendo la transmisión del impulso nervioso.

El recambio de los componentes de mielina madura continúa a un ritmo más lento que el que se observa durante el desarrollo. Tanto la mielina en desarrollo como la madura son fácilmente susceptibles a lesionarse por muchas enfermedades (17,18).

Se considera que los oligodendrocitos al igual que el resto de las células gliales proporcionan alguna clase de apoyo metabólico esencial para las neuronas adyacentes, pero la naturaleza de esta relación simbiótica aún no ha sido dilucidada.

Astroцитos

Los astrocitos con sus prolongaciones ramificadas son otro tipo de células gliales y son sostén para las células y fibras nerviosas. Al cubrir contactos sinápticos entre neuronas pueden servir como aisladores eléctricos, formar barreras para la diseminación de sustancias neurotransmisoras liberadas en la sinapsis. Almacenan glucógeno en su citoplasma, el glucógeno puede ser degradado a glucosa y liberado hacia neuronas circundantes en respuesta a la noradrenalina. Pueden servir como fagocitos, que captan terminaciones sinápticas axónicas en degeneración. Luego de la muerte de las neuronas por proceso patológico, proliferan y llenan espacios previamente ocupados por aquellas, fenómeno denominado gliosis de reemplazo.

Células microgliales

Las células microgliales del encéfalo y la médula espinal normales parecen ser inactivas y a veces se les denomina células de la microglia en reposo. En las lesiones inflamatorias y degenerativas del

sistema nervioso central; las evidencias demuestran que las células patológicas, conocidas como células de reacción de la microglia, surgen de monocitos que penetran al sistema nervioso por emigraciones desde la luz de los vasos sanguíneos anormales. Las células de reacción de la microglia tienen función fagocítica equivalente a la de los macrófagos de otras partes del cuerpo. Las células de la microglia están acompañadas por monocitos de vasos sanguíneos vecinos.

Células del epéndimo

Las células del epéndimo forman una capa única de células que tienen forma cúbica o columnar y poseen microvellosidades y cilios. Estas células contribuyen a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), hacia el sistema porta hipofisiario. Intervienen en la producción y secreción de LCR por los plexos coroideos.

Espacio extracelular

Las neuronas y las células neurogliales están separadas por estrechas brechas vinculadas entre sí y ocupadas por líquido hístico; reciben el nombre de espacio extracelular, éste se halla en continuidad casi directa con el LCR; rodea a los capilares sanguíneos en el encéfalo y en la médula espinal. Así, proporciona una vía para el intercambio de iones y moléculas entre la sangre y las neuronas y células gliales. La membrana plasmática de las células endoteliales de la mayor parte de los capilares es impermeable a muchas sustancias químicas y esto forma la barrera hematoencefálica (15,16).

ESCLEROSIS MULTIPLE

INTRODUCCION

Entre los procesos autoinmunes que se desarrollan a nivel de sistema nervioso central y producen enfermedad se encuentran los procesos desmielinizantes cuyo origen inmunológico se sustenta en la respuesta a los antígenos virales, la naturaleza oligoclonal de las inmunoglobulinas encontradas en LCR y los cambios que se han observado en subpoblaciones inmunorreguladoras de linfocitos T durante el curso de la enfermedad.

Los criterios patológicos comúnmente aceptados de una enfermedad desmielinizantes son la destrucción de las vainas de mielina de las fibras nerviosas y la preservación relativa de los cilindroejes y otros elementos del sistema nervioso. Estas lesiones son, con frecuencia, perivenosas en su localización y van acompañadas, cuando menos en la fase aguda, por un infiltrado inflamatorio que es primordialmente del tipo de células mononucleares (13).

Se conocen varias enfermedades desmielinizantes (Cuadro 4), se subdividen en dos grupos, aquél en que la destrucción es adquirida y se ataca a la mielina preformada y aquél en el que hay falta de formación o de conservación de la mielina durante el desarrollo.

Cuadro 4. Trastornos que afectan selectivamente a la mielina

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES (DESTRUCCION ADQUIRIDA DE LA MIELINA PREFORMADA)

Esclerosis Múltiple

1. Acontecimientos unifásicos tal vez relacionados con la Esclerosis Múltiple:
 - a) Neuritis óptica
 - b) Mielopatía transversa aguda

Transtorno parainfeccioso

1. Encefalomiелitis diseminada aguda
2. Leucoencefalopatía hemorrágica aguda

Infecciones virales

1. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
2. Panencefalitis esclerosante subaguda

Transtornos nutricionales

1. Enfermedad combinada de sistemas (carencia de vitamina B12)
2. Desmielinización del cuerpo calloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami)
3. Mielinólisis pontina central

Secuelas anóxicas e isquémicas

1. Desmielinización cerebral posanóxica tardía
2. Encefalopatía isquémica subcortical progresiva

La causa y patogenia de EM se desconoce, pero al parecer tiene importancia tanto factores genéticos como ambientales (Cuadro 5). Varias observaciones epidemiológicas enlazan a EM con un agente ambiental exógeno (24). Algunos estudios han sugerido que la enfermedad puede resultar del contacto durante la infancia o adolescencia con algunos factores ambientales y además hay algunos posibles marcadores genéticos detectados en los glóbulos blancos de los pacientes. Esta enfermedad se presenta de 12 a 15 veces más frecuentemente entre los familiares de enfermos. Los síntomas iniciales generalmente empiezan entre los 10 y los 60 años y más probablemente alrededor de los 30 años, es más común en mujeres que en hombres en relación de 1.8:1 en promedio pero este rango dependiendo de la zona varía desde 1.5:1 a 7:1 (20).

Cuadro 5. Factores predisponentes de la Esclerosis Múltiple

A) FACTORES AMBIENTALES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Localización geográfica 2. Sustancias químicas
B) FACTORES GENETICOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Moléculas del CMH 2. Moléculas RCT 3. Otros

A) FACTORES AMBIENTALES

1. Localización geográfica

La Esclerosis Múltiple es un trastorno de climas templados y fríos más que de climas calientes (24). Se considera que las personas que emigran de una zona de elevado riesgo a una zona de bajo riesgo antes de los 15 años de edad serán poco susceptibles a la enfermedad pero si han emigrado después de los 15 años cargan consigo un elevado riesgo de desarrollarla, esto es, retienen el riesgo de su país de origen (24). En fin, se piensa que la EM depende de infecciones sufridas durante la infancia y condiciones en que se haya vivido durante este periodo.

La latitud tiene influencia importante sobre la ocurrencia de la EM pero debe existir alguna otra causa ambiental: dieta, trazas de elementos, exposición a animales, infecciones, hasta quizá radiaciones cósmicas. En un estudio realizado por veteranos americanos en donde se analizaron los factores por separado éstos demostraron influir en el riesgo de la enfermedad, después de ajustados con la latitud sus efectos fueron encontrados ser suficientes para su correlación con esta variable (25).

2. Sustancias químicas

Se presenta cierta incidencia entre personas expuestas a tóxicos químicos con la presencia de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas. En Scripps Immune Laboratories, San Diego Cal., se estudiaron 20 pacientes a los que se les determinó la cantidad de anticuerpos antimielina en sangre (5 hombres y 15 mujeres), los resultados fueron los siguientes:

Cuadro 6. Factores genéticos que pueden jugar un rol en Esclerosis Múltiple.

FACTOR	CROMOSOMA
HLA-DR, DP, DQ	6
Receptor de células T cadena alfa	14
cadena beta	7
Frecuencia de traslocación cromosomal, (rearrreglo de genes de células T) (?)	7
Sensitividad a vasoamina (histamina) (?)	6
Proteína básica de mielina (Tres formas) (?)	18
Glicoproteínas asociadas a mielina (?)	19

NOTA: (?) Es necesario confirmar su asociación con EM.

(19)

1. Moléculas del CMH

La expresión de células del CMH es virtualmente nula en las células de tejido cerebral normal y en desórdenes no inflamatorios del SNC. Por el contrario, en individuos con EM en las células inflamatorias derivadas de médula ósea, células residentes del SNC así como en las células endoteliales y astrocitos se muestran moléculas HLA. Los astrocitos HLA clase I positivos están ampliamente distribuidos en el borde de las lesiones, en el centro de la lesión gliótica y en materia blanca cerebral normal. Los astrocitos HLA clase II positivas están confinadas exclusivamente al borde de la lesión. Estas afirmaciones se basan en estudios inmunocitoquímicos de tejido cerebral obtenido en autopsias lo que ha sido muy útil para caracterizar las moléculas HLA presentes (27).

La asociación entre un determinante de CMH especial y EM se describió por primera vez en 1972 en individuos de raza blanca en Europa Septentrional en los que la predisposición a EM se asoció con el haplotipo HLA-A8, -B7, -DR2, -Dw2, la región más acentuada en esa ocasión, así como en muchas otras tipificaciones subsecuentes, fue ALK-DR2. En un estudio realizado en pacientes canadienses franceses se afirmó que la leucina en el aminoácido 26 de la molécula DQB1 es importante en la predisposición a EM. También se ha encontrado asociación entre EM y los productos del gen DQA1 que tienen un residuo de glutamina en la posición 84. Datos recientes provenientes de un extenso grupo de pacientes suecos indican que la asociación DQ podría ser secundaria a una asociación DR primaria, mientras que un segundo estudio realizado en otra población de pacientes suecos indica que los alelos de los loci DRB1 y DQB1 podrían contribuir a la susceptibilidad y a la resistencia a EM. En conclusión, si bien queda demostrado a partir de los datos obtenido de diferentes grupos étnicos que las subregiones DR y DQ del CMH desempeñan un papel en la susceptibilidad a EM, no existe

acuerdo respecto al gen o genes comprometidos realmente ya que en cada grupo étnico son diferentes, con diferentes antecedentes genéticos que proporcionan diferentes patrones de susceptibilidad para factores ambientales no relacionados. Además de los genes de clase I y clase II del CMH humano contiene otros 70 genes al menos los cuales pueden estar involucrados con la respuesta inmunitaria o probablemente regulen funciones no inmunitarias y el desarrollo. Los determinantes del CMH podrían ser simplemente marcadores de otros genes de susceptibilidad ubicados en la misma región cromosómica. Sin embargo, mientras no se cuente con pruebas directas, la susceptibilidad puede estar mediada por los mismos genes de clase II y se relaciona con mayor probabilidad con la función conocida de estas moléculas en la respuesta inmune normal, el enlace a antígenos y la determinación del repertorio de la célula T (12).

2. Moléculas RCT

Dado que el RCT específico antigénico desempeña un papel central en el reconocimiento del péptido (auto)antígeno, las variaciones de los genes que codifican este receptor podrían producir potencialmente la respuesta inmune "errada" y contribuir al desarrollo y a la herencia de enfermedades autoinmunes. Se han descrito diferentes polimorfismos en los genes del RCT humano alfa y beta y, en algunos casos, se halló correlación con la incidencia de EM como es el caso de los polimorfismos del ADN dentro del segmento del gen de la región variable del RCT (p.ej. VB8, VB11). En un estudio se analizó la herencia de genes de cadena beta del RCT en familias con 40 pares de hermanos con EM recurrente-remitente utilizando pruebas en humanos y ratones. La proporción media de haplotipos B del RCT idénticos por descendiente, heredados por pares de hermanos con EM presentó un incremento estadísticamente significativo respecto a los valores esperados, mientras que la distribución de haplotipos compartidos fue aleatoria cuando los pacientes con EM se compararon con sus hermanos no afectados. La asociación entre EM y el hecho de compartir haplotipos B del RCT en las familias no fue un hallazgo absoluto en este estudio. Sin embargo, estos datos apoyan el concepto de que los genes del RCT contribuyen a la susceptibilidad a EM.

El conocimiento detallado de la utilización del RCT en la EM podría tener implicaciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad, si se considera el éxito en prevenir o revertir la encefalomiелitis alérgica experimental con reactivos dirigidos a los productos genéticos de la región V específica, incluyendo la región CDR3, comprometida en el reconocimiento de la PBM, la misma molécula de PBM o las moléculas clase II del CMH (12).

3. Otros

Se cree que un tetranucleótido multialélico de polimorfismo de repetición identificado como 5' en el gen de la PBM en el cromosoma 18 podría estar asociado con EM. Recientemente este trazador genético se estudió en un grupo homogéneo de 21 familias con EM. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con EM y el trazador PBM, mayormente atribuible a la frecuencia más elevada de un alelo de 1.27 kilobase en los pacientes respecto a los controles. Esta correlación no se ha encontrado en otras familias y los polimorfismos de la región de codificación del PBM o de otras proteínas mielínicas asociadas con EM aún no se han descrito.

Existen genes para los transportadores asociados con el proceso antigénico, se ha propuesto que forman un complejo que transporta péptidos hacia la luz del retículo endoplasmático para interactuar con moléculas clase I del CMH. Las variaciones alélicas dentro del gen TAP2 determinan los péptidos agrupados en la clase I de moléculas receptoras de células T, y el reconocimiento subsecuente de los mismos por las células T alogénicas. Debido a su ubicación en el grupo clase II del CMH y a su posible compromiso en el procesamiento antigénico de las proteínas de restricción clase I, es tentador suponer que el polimorfismo de los genes TAP podría estar comprometido en la selección de péptidos que conduciría al desarrollo de autoinmunidad (12).

Estudio realizado en México

Un estudio inmunogenético realizado en México por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) comprendió a 52 mestizos residentes en del país, sin antecedentes de haber vivido fuera del país y sin ascendencia extranjera y con una historia familiar que no comprende casos con EM (lo que enfatiza el hecho de que los factores ambientales son eventos activantes). Estas personas fueron atendidas en el INNN en el periodo de 1970 a 1985 y se les realizaron diferentes estudios: grupos sanguíneos, anticuerpos anti-células B o anti-células T, antígenos HLA clase I, HLA-DR, HLA-DQ, etc.

No se encontró una diferencia significativa entre pacientes y controles para antígenos clase I, incluyendo A3 y B7 (Tabla 1), pero B44 sufrió decremento. La combinación A3, B7, DR2 estuvo presente en mayor cantidad de pacientes que la esperada (7.7% de pacientes con EM en contraste con 1.7% de pacientes control). La frecuencia de haplotipo para la combinación A3, B7 (frecuencia de haplotipo= 38/1000 vs 11/1000) y para B7, DR2 (frecuencia de haplotipo= 46/1000 vs 8/1000), están incrementados en pacientes con EM. Debemos señalar que A3, B7, DR2 de manera independiente no difieren de los controles pero combinados están incrementados en pacientes con la enfermedad.

Tabla 1. Distribución de antígenos clase I relevantes para Esclerosis Múltiple en controles y pacientes.

Antígenos HLA	Controles GF(%) (N=295)	Pacientes EM GF(%) (N=52)
Locus A		
A1	8.5	9.1
A2	20.0	25.3
A3	6.0	6.9
Locus B		
B7	5.8	6.9
B8	1.7	2.9
B44 (12)	7.2	4.9
B45 (12)	1.5	1.9

GF= Frecuencia de gen

Los resultados para antígenos clase II (Tabla 2), muestran un incremento significativo de Drw6 y del subtipo DRw13, predominando el primero, en pacientes con EM. DQw2 estuvo decrementado pero no significativamente.

Tabla 2. Distribución de antígenos HLA-DR y HLA-DQ en controles y en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Antígeno HLA	Controles GF(%)	Pacientes EM GF(%)
DR1	11.3	7.0
DR2	13.6	16.8
DR3	8.7	7.0
DR4	14.6	10.1
DR5	10.2	10.1
DRw6	5.4	15.6
DR7	17.0	12.3
DRw8	10.6	9.1
DRw9	2.4	1.9
DRw10	0.2	0.0
DRw13	1.5	7.0
DRX	4.4	3.1
DRw52	27.9	37.9
DRw53	17.3	13.4
DQw1	32.5	30.7
DQw2	17.3	7.0
DQw3	29.3	29.3
DQWX	20.9	33.0

(28)

Otras correlaciones encontradas entre marcadores genéticos y los parámetros de estudio fueron:

- 1.- Diabetes y malignancia fueron los antecedentes más importantes; todos los pacientes A3, B7, DR2 tenían una historia familiar de diabetes y 45.5% de DRw6 tenían ambas.
- 2.- Tres de cuatro individuos A3, B7, DR2 sufrieron de diferentes manifestaciones clínicas de hipersensibilidad tipo I (alergia a penicilina, gallinas y madera).
- 3.- Los niveles de IgG eran mayores en pacientes Drw6, además en A3, B7, DR2 había un incremento en el número de células en LCR.
- 4.- Autoanticuerpos para células T y/o B estuvieron presentes en 40.1% de pacientes con EM y en ocho pacientes con anti-T, tres fueron DR2 y cuatro fueron DRw6.

La correlación de Drw6 o A3, B7, DR2 a alergias tipo I, adicionado al hecho de que la mitad o más de los pacientes con EM tenían una historia familiar relacionada con virus soporta la hipótesis de una hiperrespuesta anormal en EM especialmente porque la frecuencia de estos antecedentes en los controles era más baja.

Los genes clase II pueden influenciar la variedad de EM porque alrededor de 70% de pacientes portadores de haplotipo Drw6 o DR2 han mostrado más de tres recurrencias, alteraciones sensitivas o motoras y neuritis óptica.

Es probable que la susceptibilidad a genes pueda estar ligado a diferentes antígenos DR dependiente del grupo racial (28).

EPIDEMIOLOGIA

La Esclerosis Múltiple es más frecuente en personas blancas que viven entre las latitudes 40 y 60 grados, su incidencia disminuye conforme se acerca al Ecuador, su gradiente es norte/sur. Es común en las zonas urbanas, en la clase socioeconómica alta. La mayor concentración de pacientes con EM se encuentran en Escocia (20). La prevalencia de la EM en los Estados Unidos de Norteamérica varía de seis a catorce casos por 100 000 habitantes en los estados del sur, y de cuarenta a sesenta casos por cien mil individuos en los del norte. En Europa hay varias regiones con mayor frecuencia, como en algunas ciudades de Suiza y en las islas de Orkney-Shetlaand, del Reino Unido, con prevalencia de 153 casos por 100 000. Es menos común en Asia y prácticamente no existe en Africa, excepto entre la población blanca de Africa del Sur. En México no se precisa su incidencia y se ha observado en todos los climas y regiones (30).

Estudio realizado en México

Países donde la EM es más común tienen características raciales, geográficas, nutricionales y socioculturales diferentes a las existentes en México. Los mestizos mexicanos son producto de una mezcla racial compleja: mongoloide, en quienes EM es rara, y caucásica, en quienes la EM es más común. En 1972 su incidencia en México se calculó en 1.6 por 100 000, un índice de los más bajos en esos años a nivel mundial. Durante los siguientes 20 años se ha observado un incremento en la incidencia de EM (29). Aunque no se precisa su incidencia con exactitud se calcula entre 6 a 8 casos por 100000 habitantes y se ha observado en todos los climas y regiones (30).

Desde enero de 1973 hasta diciembre de 1992 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), se ha diagnosticado EM a 358 mestizos mexicanos de los cuales 272 cubrían los criterios clínicos de diagnóstico de EM definitiva. De ellos, la proporción hombre:mujer es 0.6:1. El promedio de edad en que inició la enfermedad fue 27 años. El nivel socioeconómico y académico de los pacientes con EM fue más elevado que el nivel de pacientes con enfermedades neurológicas diferentes a EM (Tabla 3), ello concuerda con los datos obtenidos en zonas endémicas. Además se observó que factores relacionados a la industrialización o al desarrollo urbano pueden jugar un rol importante como eventos activantes(29,30).

No se encontró ninguna relación entre la incidencia de la enfermedad y parentesco de los pacientes sólo en 9 pacientes (4 hermanos y 5 primos).

Tabla 3. Nivel socioeconómico y educacional en pacientes con Esclerosis Múltiple y pacientes control.

	Pacientes con EM (%)	Controles (%)
Nivel socioeconómico	(n=272)	(n=452)
Alto	17	7
Medio	76	26
Bajo	7	67
Nivel educacional	(n=272)	(n=650)
Profesional	29	13
Primer grado técnico	35	24
Preparatoria	18	19
Primaria	15	37
Analfabeto	3	7

(29)

En 33 pacientes (12%), la enfermedad comenzó antes de 1978, en 239 (88%), la enfermedad comenzó en los pasados diez años. El primer signo de EM fue neuritis óptica en 28% de los pacientes; el signo más común que se desarrolló con la evolución de la enfermedad era piramidal en 65% de los pacientes.

En un subgrupo de 65 pacientes a quienes fue posible darles seguimiento durante un largo tiempo se analizó la deshabilidad con ayuda de la escala del estado de incapacidad desarrollada (Cuadro 7). Se mostró que 14, 24 y 27% de la población se encuentra en el punto 6 (ambulatorio pero con necesidad de ayuda artificial para caminar), en 5, 10 y 15 años de inicio de EM respectivamente. Al final de las consultas se vió deshabilidad mínima (< 4 puntos) en 52%; moderada (4 a 6 puntos) en 30%; y severa, incluyendo muerte secundaria a EM, (7 a 10 puntos) en 18% de los casos. La mortalidad atribuida a complicaciones de EM fue 12% después de un promedio de 10.2 años apartir del inicio.

El que la enfermedad se de a temprana edad (32% antes de los 20 años), y la elevada frecuencia en que neuritis óptica es el síntoma inicial, se considera que favorecen la evolución de la enfermedad.

Los descubrimientos de este estudio sugieren un incremento real en el número de pacientes con EM en México ya que en los 20 años comprendidos, en el INNN se estudiaron los casos de la siguiente manera: desde 1964 a 1972 sólo nueve casos, desde 1977 a 1992, 263 casos. La explicación propuesta es que el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico han facilitado la detección pero si esto fuera cierto implicaría un número elevado de casos crónicos cuyo inicio de la enfermedad (de los síntomas), se dió varios años atrás. No ha sido así, en los pacientes estudiados hasta 1993 sólo 12% de ellos tenían más de 15 años enfermos, ese porcentaje incluye a las personas fallecidas a causa de

EM. En contraste, el inicio clínico de EM en la mayoría de los pacientes (88%) se dió dentro de los últimos 18 años, en 66% durante los pasados 13 años.

Este incremento en la enfermedad soporta la idea de un aumento reciente de factores genéticos o ambientales relacionados a EM.

Es necesario el llevar a cabo estudios epidemiológicos de EM en países como México, inmersos en la llamada transición epidemiológica en la que hay un incremento aparente de las enfermedades (29).

Cuadro 7. Kurtzke. Escala del Estado de Incapacidad Desarrollada.

0.0	Normal
1.0	No incapacidad, signos mínimos.
2.0	Incapacidad mínima. P.ej. disturbio visual motor, sensoriales.
3.0	Incapacidad moderada, el paciente es ambulatorio. P.ej. monoparesis, ataxia moderada o combinación de disfunciones menores.
4.0	Incapacidad relativamente severa, es paciente ambulatorio, puede ser autosuficiente físicamente por aproximadamente 12 horas al día.
4.5	Puede caminar sin ayuda descansando cada 300 metros.
5.0	Incapacidad severa suficiente para disminuir la capacidad de trabajar un día completo sin provisiones especiales. Caminar sin ayuda y descansar cada 200 metros.
5.5	Caminar sin ayuda y descansar cada 100 metros.
6.0	Asistencia constante (unilateral: bastón, muleta), es necesario para caminar 20 metros sin descansar.
6.5	Asistencia constante (bilateral: muletas, bastones, caminador), son necesarios para caminar sin ayuda 20 metros.
7.0	Incapacidad para caminar más de cinco metros; esencialmente restringido a silla de ruedas (aproximadamente 12 horas al día). El mismo puede manejar la silla de ruedas.
7.5	Incapacidad para dar pocos pasos, restringido a uso de silla de ruedas que traslada otra persona, sólo puede manejar silla de ruedas automática.
8.0	Esencialmente restringido a estar en cama, pero puede estar gran parte del día fuera de ella, retiene varias funciones necesarias para su autoatención.
8.5	Debe estar en cama gran parte del día.
9.0	Necesita de una persona que lo atienda ya que no puede levantarse de la cama, puede comunicarse y comer.
9.5	Necesita ayuda total, no puede comunicarse efectivamente.
10.0	Muere debido a EM.

PROCESO INMUNOLOGICO

Se desconoce la forma en que un agente infeccioso puede causar la desmielinización tan característica en EM, pero varios mecanismos son posibles. Primero, la infección directa de oligodendrocitos podría causar lisis o disfunción de estas células productoras de mielina, aunque la hibridación de DNA con virus conocidos no ha revelado la presencia de material genómico viral específico para EM. Segundo, los virus pueden inducir una reacción autoinmunitaria dirigida de manera específica a antígenos de la mielina. Tercero, la desmielinización puede ser resultado "circunstancial" de una respuesta inmunológica a antígenos virales o contra tejido neural alterado por virus, con mielina u oligodendrocitos (24).

Una teoría autoinmune es creíble por dos tipos de evidencia: la existencia de un convincente modelo animal autoinmune de EM, ratones con encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), en ellos se puede producir una exacerbación crónica si tienen antecedentes genéticos apropiados por inmunización de mielina como PBM y proteína proteolípida y la repetida demostración tanto en animales como en hombres, que la infección viral puede inmunizar contra PBM y originar enfermedad neurológica. La EAE es mediada por células T y puede ser transferida entre animales singénicos por células de fenotipo cooperativo específicas para PBM o para proteínas proteolípidas. Aunque las lesiones descritas en EM requieren la acción singénica de anticuerpos contra otros antígenos de mielina como galactocerebrósidos o mielina unida a glicoproteínas de oligodendrocito.

La inducción viral de autoinmunidad a antígenos de mielina en el SNC es visto con una gran variedad de virus y puede depender en la mayoría de las instancias de secuencias homólogas entre péptidos cortos (de diez o menos aminoácidos) en ciertos antígenos virales y regiones encefalitogénicas de PBM, proteínas proteolípidas o glicoproteínas de oligodendrocitos unidas a mielina. Otros mecanismos pueden estar involucrados, la incorporación de mielina en la cubierta viral de myxo-, paramyxo-, pox o herpes virus, o una respuesta inmune anti-idiotípica contra anticuerpos antivirales que origine células T o anticuerpos reactivos con el receptor viral sobre oligodendrocitos o mielina (19).

Al infectar un virus a células del SNC, éstas comienzan a producir interferón gamma el que como sabemos es secretado al espacio intersticial para actuar sobre células vecinas no infectadas y evitar que lo sean, pero además el interferón gamma tiene un efecto secundario, inducir la expresión de moléculas HLA clase II en la superficie de astrocitos, células endoteliales convirtiéndose en células presentadoras de antígeno apoyándose en su actividad fagocítica.

La infección origina una reacción inflamatoria, las células fagocitarias procesan al antígeno y secretan sustancias como IL 2 que tiene efectos quimiotácticos, las células gliales pueden producir citocinas como IL 1 y factor de necrosis tumoral. Esas citocinas junto con los factores originados en el proceso inflamatorio en desarrollo originan un tablero de receptores llamados Velcro en el forro endotelial de los vasos sanguíneos en puntos que han sido expuestos a las moléculas inmunes. La mitad de los receptores del tablero corresponden a células T y la otra mitad a inmunoglobulinas. La figura 8 esquematiza el mecanismo autoinmune y los posibles puntos de bloqueo de éste.

COMO PROGRESA LA ESCLEROSIS MULTIPLE

La desmielinización de neuronas que ocurre en Esclerosis Múltiple resulta de una compleja cadena de interacciones celulares. A continuación se describen posibles estrategias en la intervención de la enfermedad.

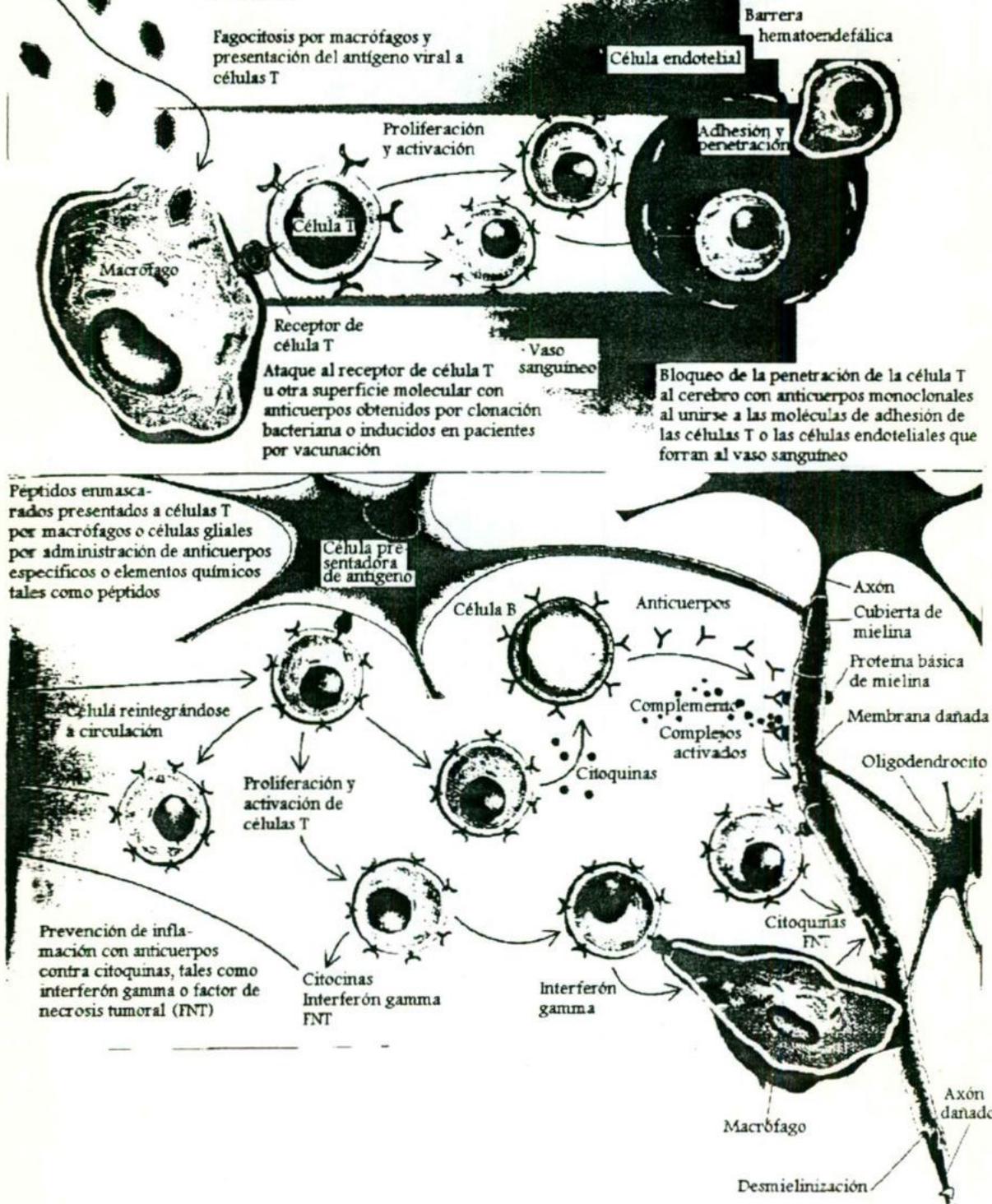


Fig 8. Esquematación del proceso autoinmune que rige el desarrollo de la Esclerosis Múltiple y probables mecanismos de bloqueo. (8)

Los linfocitos activados migran de el timo, nódulos linfáticos y bazo a la corriente sanguínea y se dirigen al órgano blanco, al encontrar un receptor Velcro las células se sujetan a él y secretan proteasas, enzimas que ayudan a crear un hoyo en el vaso sanguíneo y posibilitan a la célula estrechar su citoesqueleto para que pueda atravesar la barrera hematoencefálica para ocasionar EM.

Los macrófagos activados deshacen e ingieren mielina intacta por endocitosis mediada por ligandos que parecen ser anticuerpos y hay IgG cubriendo la superficie de macrófagos desmielinizantes. Hay vesiculación y disolución de mielina en la vecindad inmediata de las células infiltradas, posiblemente suficientes ellas para la liberación de proteasas y/o fosfolipasas con activación secundaria de complemento y proteasas endógenas de la propia mielina. Radicales de oxígeno libres generados por la activación de macrófagos pueden ser importantes en el daño a la mielina. El edema aumenta la accesibilidad de la lámina de mielina para los factores dañantes (Cuadro 8).

Cuadro 8. Moléculas importantes en la formación de lesión en EM

Antígenos:	Proteína básica de mielina, protelípidos, mielina asociada a glicoproteína, etc.
Derivados séricos:	Anticuerpos, complemento, factores coagulantes.
Receptores peptídicos en células T:	Ti-alpha, -beta, -gamma, -delta CD3-gamma, -delta, -épsilon, -zeta, etc.
Marcadores celulares T y B:	CD4, CD8.
CMH clase II:	DR-alfa, -beta y DQ-alfa, -beta.
Factores de células T:	IL 2-12, interferón gamma, linfoquinas.
Factores de macrófagos:	IL 1 y factor de necrosis tumoral, enzimas proteolíticas y lipolíticas, radicales O ₂ , N ₂ , prostaglandinas, leucotrienos, componentes del complemento.
Factores de astrocitos:	Diferentes factores de superficie.
Otros factores neurales:	Moléculas de adhesión, factores de crecimiento, neuropéptidos, neurotransmisores.
Receptores:	Receptores de superficie.

(18)

A las células CD4 se les presentan antígenos víricos procesados asociados con moléculas HLA clase II, las células CD4 estimulan a células CD8 específicas para el antígeno viral, ellas actúan en las células infectadas y, por reacción cruzada, actúan sobre células que presentan en su superficie moléculas HLA clase I asociadas a moléculas de la mielina semejantes a los determinantes antigénicos virales. Por esa semejanza las clones de células T específicas para proteínas constituyentes de la

mielina también son activadas. Recordemos que esas clonas junto con las clonas de linfocitos B no fueron eliminadas físicamente in útero por el fenómeno de antígeno secuestrado por un órgano por lo que sólo hay tolerancia por anergia, las clonas siguen latentes (8).

Las células T son el principal componente del líquido cefalorraquídeo (LCR) en EM, la mayoría de ellas son líneas dependientes de IL 2. Ocasionalmente se han reportado células reactivas a PBM y otros antígenos mielínicos. El fenotipo de las células sugiere que ellas están en una etapa tardía de activación (como células después de un prolongado adiestramiento). Muestran limitada policlonalidad; se expresan rearrreglos de genes de receptores de células T limitados en número. Las células son reactivas a varios virus. Existe relativa ausencia de células reactivas para antígenos mielínicos ya que estos se presentan en mayor grado en torrente sanguíneo. Hay predominio de células CMH autorreactivas.

Pequeñas cantidades de células del plasma y células B están presentes en las lesiones de EM, particularmente en las inflamaciones en las cavidades perivasculares y algunas están presentes en LCR.

Los linfocitos B no atacan directamente a la mielina pero sí a las células oligodendrogiales en las que está hecha. El asalto comienza cuando los anticuerpos se combinan con las enzimas del complemento para formar un complejo de ataque junto con el antígeno en la superficie de la célula, dicho complejo interfiere con el paso al exterior de iones de calcio y produce lisis por acción de la cascada del complemento. Los resultados son pérdida de oligodendrocitos por lo tanto, descubrimiento de los axones de neuronas por lo que la transmisión de impulsos se ve disminuida, hay reproducción de oligodendrocitos que son eliminados prontamente por el sistema inmune, entonces los astrocitos proliferan para llenar el lugar vacío, generando una cicatriz (las placas, a las cuales la enfermedad debe el término *esclerosis*). Por el efecto aislante de los astrocitos se establece nuevamente la transmisión de impulsos aunque no en un cien por ciento.

Las células B producen cantidad superior de inmunoglobulinas que en condiciones normales (19), esas inmunoglobulinas son principalmente IgG y si se hace un estudio en LCR empleando electroforesis se puede comprobar la presencia de inmunoglobulinas IgG oligoclonales, esto se presenta en 90% de los pacientes con EM (32). Las células B muestran policlonalidad limitada; producen anticuerpos para múltiples virus y para antígenos de mielina. Hay sobreproducción de inmunoglobulinas (cadenas ligeras), monoméricas y diméricas reminiscentes de proteínas Bence-Jones. Se han encontrado complejos inmunes formados con inmunoglobulinas, de cualquier isotipo, y antígenos virales, PBM o glicolípidos de mielina.

En la sangre, se ha descubierto una deficiencia en el mecanismo de supresión. Hay un decremento de células con actividad supresoras no específicas de antígeno y ello está relacionado con la actividad de la enfermedad. Las células Natural Killer son moduladas, con pérdida de marcadores, pérdida de su actividad asesina y de la habilidad para generar interferón gamma y beta. Un incremento de receptores adrenérgicos sobre las células CD8+ alteradas y una función simpática alterada similar a la que se presenta en animales simpatectomizados, implica una correspondencia alterada de los mecanismos regulatorios inmunes a la influencia psiconeural en EM.

En contraste a esta deficiencia inmunorregulatoria está la activación de otras células en la circulación, incluyendo células no consideradas relacionadas con el proceso de EM. Linfocitos circulantes expresan marcadores de activación, monocitos y granulocitos expresan incremento de la actividad de enzimas lisosomales y un incremento en la producción de prostaglandinas serie-E y leucotrienos, plaquetas y otros tipo de células expresan propiedades de adherencia alteradas. La causa de esta activación es desconocida, puede deberse a linfoquinas y monoquinas provenientes del sistema nervioso central, de las lesiones que hay en él.

De los cambios no celulares conocidos en los líquidos corporales en EM sobresale la aparición de productos de mielina degradada, principalmente PBM y sus fragmentos en LCR, sangre, incluso en orina y galactosil ceramida en sangre. Incremento de anticuerpos antivirales principalmente contra sarampión.

El hipotálamo y pituitaria pueden desempeñar un papel importante en la EM, información basada en la frecuencia de alteración en los niveles sanguíneos de péptidos pituitarios y por casos en donde la pituitaria está relacionada con fracasos de la función sexual. La respuesta de supresión a dexametasona, la cual depende de la función normal de la pituitaria, es anormal en aproximadamente la mitad de pacientes con EM. Algunos otros cambios en los componentes de los líquidos corporales se describen en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Anormalidades no celulares en fluido cerebrospinal y otros fluidos corporales.

Fragmentos de proteína básica de mielina.
 Productos de mielina del sistema nervioso central degradada o intacta.
 Anticuerpos reactivos con la superficie de oligodendrocitos.
 Anticuerpos reactivos con péptidos de la pituitaria.
 Anticuerpos a endotelio vascular.
 Niveles elevados de anticuerpos antivirales (especialmente anti-sarampión).
 Altos niveles de inmunoglobulinas, bandas oligoclonales, cadenas ligeras de inmunoglobulinas libres.
 Complejos inmunes, complejos complemento terminal (C5b-9).
 Decremento en los componentes del complemento. (C2, C9).
 Factores mielintóxicos. bloqueadores neuroeléctricos y linfocitotóxicos.
 Elevada ACTH, prolactina, B-endorfina, vasopresina, colecistoquinina.
 Interferón gamma, otras linfoquinas, receptor IL 2, prostaglandina E2.
 Decremento de ácidos grasos esenciales.
 Niveles anormales de zinc, selenio.

(19)

Los hallazgos más importantes en la EM es que las células CD8 desaparecen de la sangre poco antes o al momento antes del inicio de un ataque clínico de la enfermedad y retornan a sus niveles normales con la remisión de los síntomas. El nivel del ácido linoleico ha sido encontrado significativamente disminuido en el suero de los pacientes con EM, hay alguna evidencia de que este ácido tiene participación en la regulación de la inmunidad celular participando en la inmunosupresión además de participar en la síntesis de mielina (20).

Los agentes supresores actúan y es posible una remisión por un periodo cuya longitud varía en cada individuo por lo que en EM, como en otras enfermedades, se dan periodos de deterioro y remisión de manera alternante (8). Entiéndase por periodo de deterioro, ataque o exacerbación al desarrollo de un nuevo síntoma que dura más de 24 horas o el empeoramiento de un síntoma antiguo. Y por remisión la estabilización o mejoría que algunas veces dura meses o años (20).

Las cicatrices se forman cerca de los capilares sanguíneos, especialmente cerca de ventrículos, las cicatrices coalescen y forman una placa de gran longitud, están limitadas a la materia blanca del SNC pero puede haber pequeñas lesiones a nivel de corteza (19). En lesiones jóvenes se encuentran infiltrados de células T y macrófagos, en lesiones antiguas se observa desmielinización mediada por macrófagos y elevado número de astrocitos reactivos. Esas lesiones o placas parecen ser de diferentes edades lo que se correlaciona con signos y síntomas clínicos a diferentes tiempos durante la enfermedad (32).

EXACERBACIONES

Después de que un individuo ha sufrido un ataque de EM, lo ha superado, y se encuentra en periodo de remisión es factible que se de una exacerbación. Se han propuesto diferentes mecanismos como casusas de las exacerbaciones.

Después de una infección respiratoria, el principal responsable se considera un adenovirus, se puede dar una exacerbación. La infección puede manifestarse dos semanas antes o cinco semanas después del inicio de la exacerbación. Se considera que el virus renueva el proceso principal de la enfermedad original ya sea mediante una inmunización primaria con un nuevo antígeno viral o una estimulación secundaria de la respuesta inmune preexistente. Nuevas células inmunocompetentes específicas entrarían a circulación y generarían lesiones en el SNC.

Las exacerbaciones pueden estar correlacionadas con un incremento de linfoquinas y moléculas HLA clase II por todo el SNC, debido a un fenómeno ajeno al involucrado en EM. Las exacerbaciones están limitadas a la reaparición de síntomas clínicos experimentados en el primer ataque o ataques anteriores por un mismo individuo lo que representa un nuevo estímulo de las lesiones pre-existentes, quizá por células T persistentes en los sitios de lesión. Por los dos mecanismos pueden generarse nuevas lesiones o reactivación de viejas lesiones.

Otros agentes que eliminan células CD8 selectivamente, por ejemplo bajas dosis de ciclofosfamida y suero antitimocito pueden inducir exacerbaciones.

La frecuencia de exacerbaciones disminuye durante el embarazo y es marcadamente aumentado inmediatamente después del parto. Una interpretación simple sería que el embarazo es acompañado por inmunosupresión mediada por esteroides o inmunosupresión por alfa-fetoproteína y liberación de la supresión después del parto.

La mayoría de médicos consideran que el estrés juega un rol importante en exacerbaciones en EM. Sobre todo la calidad de los eventos de la vida de un paciente con EM, eventos estresantes, más que la cantidad de ellos está relacionado con la ocurrencia de exacerbaciones. De forma general, el estrés

puede empeorar la enfermedad autoinmune por afección de las dos glándulas en el cerebro: la pituitaria y el hipotálamo quienes promueven la secreción de hormonas que favorecen la inflamación. Hay liberación de citoquinas las que viajan a glándulas del cerebro y hacen que secreten corticotropina (factor de exacerbación). Este neuropéptido tiene dos efectos opuestos: eleva la actividad de las células inmunes en el sitio de la inflamación y al mismo tiempo estimula la glándula adrenal para producir glucocorticoides los que disminuyen el que los nervios produzcan ciertos neuropéptidos que favorecen el desarrollo de una respuesta inmune tien como consecuencia lógica el que un estado de autoinmunidad empeore cuando el paciente está ansioso(19).

Una exacerbación puede producirse por exposición al calor, así como a cualquier tipo de hipertermia incluyendo la fiebre (20).

EVOLUCION

Es vital en el estudio y tratamiento la identificación del curso que la enfermedad toma. Actualmente se reconocen cinco formas básicas de la enfermedad:

1. Benigna

Aproximadamente el 15% de los casos, su inicio es súbito, con una o dos exacerbaciones moderadas con remisiones completas o casi completas y que no dejan secuelas.

2. Exacerbación - Remisión

Ocurre en el 20% de los casos, sus inicios son súbitos y los síntomas remiten total o parcialmente después de las exacerbaciones y con grandes periodos de estabilidad.

3. Remitente - Progresiva

Ocurre en el 40% de los casos, su inicio es súbito ocurre igual que el anterior en un principio pero en algún momento los síntomas no remiten y las alteraciones se incrementan poco a poco.

4. Progresiva

En 20% de los casos, se inicia insidiosamente y ocurre progresión paulatina de los síntomas sin remisión.

5. Maligna

Menos del 5% de los casos, inicio súbito, muy grave y potencialmente fatal en pocos meses o años y con alteraciones tempranas.

Nota: Las convulsiones son raras, ocurren en menos del 5% de los casos (20).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La distribución al azar de las lesiones de EM ocasiona que el modo de inicio de la manifestación clínica de la enfermedad sea extremadamente variable. Los síntomas pueden desarrollarse rápidamente en unos días o pueden tomar semanas para alcanzar su máximo. Los problemas más comunes al inicio incluyen debilidad en uno o más de los miembros. En más del 30% de los pacientes los primeros síntomas son neuritis óptica, pérdida de la visión central aguda de un ojo con dolor al movimiento del globo ocular y generalmente un recobro posterior. Probablemente 40 a 60% de pacientes con neuritis óptica aguda eventualmente desarrollan EM. La afectación de las vías visuales pueden ser asintomáticas pero también pueden ir desde borramiento ligero hasta la falta de percepción de la luz y están presentes en más del 90% de los casos de EM (18,20).

Oftalmoplegia internuclear caracterizada porque un ojo está alejado de la línea vertical media del cuerpo, como mirando "de rabo de ojo", con movimiento oscilatorio del globo ocular. Con parálisis ligera del ojo desviado en el movimiento lateral horizontal; es un síndrome que usualmente produce que el individuo perciba un objeto doble (diplopía) y EM es la causa principal de este síndrome en los jóvenes.

En un paciente una o más de las manifestaciones neurológicas siguientes pueden desarrollarse: déficit motor, sensoriales de tallo cerebral o disturbios cerebelares; intestino neurogénico o problemas de vejiga con reflejos anormales, incontinencia, duda o retención; vértigo, sordera, dolor facial, en las extremidades o tronco; disartria (pronunciación defectuosa de las palabras) y alteraciones de la función intelectual, impotencia, espasticidad (reflejos tendinosos exagerados) o convulsiones.

El fenómeno de Lhermitte se describe como una sensación de toque o de choque eléctrico que se provoca por la flexión del cuello, esta disestesia (sensación dolorosa y persistente), se va hacia abajo y algunas veces hacia las piernas, se presenta en el 35 a 40% de los pacientes y ocurre en el primer episodio en el 16% de los pacientes.

Diferentes formas de dolor incluyendo neuralgias radicales (dolor correspondiente a las raíces de los nervios espinales), y variedades disestésicas, se presentan hasta en el 20% de los pacientes durante la enfermedad (18,20,33,34).

Cambios en el carácter, particularmente la depresión en los pacientes recientemente diagnosticados con EM no son raros. Además de la depresión otros cambios psicológicos pueden presentarse como euforia y demencia. No es claro si los cambios psicológicos son debido a la respuesta del paciente a su enfermedad más que a los cambios en el cerebro.

La fatiga es una queja muy frecuente en la EM aunque su mecanismo es desconocido.

Cuando menos el 70% de los pacientes mejora en días o meses después de su brote inicial. En conjunto, casi el 75% de los pacientes presenta exacerbaciones y remisiones al inicio de su evolución. Sin embargo, a medida que transcurre el tiempo disminuye la recuperación de brotes individuales y se

presenta incapacidad por la acumulación de las faltas de mejoría, y la evolución se torna crónica progresiva.

Casi el 30% de los pacientes presenta incapacidades sucesivas sin remisión, a menudo con periodos prolongados de estabilidad clínica entre los lapsos de deterioro. La evolución progresiva crónica es más común en pacientes que presentan sus primeras manifestaciones neurológicas después de los 45 años.

No se puede generalizar acerca de la evolución de la enfermedad ya que cada individuo tiene una forma particular de progresión. El tiempo promedio de vida a partir del inicio clínico hasta la muerte es de 35 años. La muerte prematura puede deberse a complicaciones tardías como infecciones bacterianas por retención urinaria, infecciones respiratorias, úlceras de decúbito o incapacidad para eliminar las secreciones pulmonares.

La evolución clínica, se considera, puede verse afectada por el incremento de temperatura corporal en una cantidad tan pequeña como 0.5°C , este incremento reduce notablemente de manera pasajera la función neurológica en algunos pacientes en particular en quienes hay una actividad reciente de la enfermedad porque la conducción axonal se ve disminuida. (18,20).

El embarazo no implica la probabilidad de exacerbaciones ni de progreso de EM. Las condiciones de la mayoría de las mujeres con EM son estables o mejores durante el embarazo en comparación con la situación que vivían antes del embarazo, pero su riesgo a sufrir exacerbaciones se ve incrementado en el periodo post-parto, el puerperio, ya que de los eventos adversos alrededor del tiempo del embarazo y el parto dos terceras partes de ellos se dan en el periodo post-parto.

Remisiones clínicas ocurren durante el embarazo en algunas mujeres con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico generalizado y tiroiditis autoinmune y ahora tenemos pruebas que lo mismo ocurre en EM. La inmunosupresión durante el embarazo es crítica para la supervivencia del feto. Funcionalmente un número de proteínas asociadas con el embarazo (alfa-fetoproteína (AFP), glicoproteína y proteína plasmática asociada al embarazo) tienen propiedades inmunosupresoras, cabe decir que el nivel de esas proteínas no es diferente en mujeres embarazadas con EM en comparación con mujeres embarazadas que no presentan la enfermedad.

Se presenta una muy pequeña reducción en los niveles periféricos de células CD4 por lo tanto hay disminución de la razón células CD4/CD8 supresoras. El número de células T supresoras CD8 también baja y por lo tanto la proporción células CD4 cooperadoras/CD8 supresoras aumenta y se mantiene más elevado en las pacientes con EM que en pacientes control durante el embarazo y los primeros seis meses después del parto pero ello no se ve directamente relacionado con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, el riesgo de exacerbaciones clínicas después del parto se ve incrementado ya que se ha visto que algunas mujeres experimentan exacerbaciones en las primeras semanas (aproximadamente siete), después del embarazo, de acuerdo a un estudio realizado en Rochester, N.Y., en donde se calculó que el rango anualizado de exacerbaciones para los primeros seis meses post-parto era 16 veces el rango observado en la misma mujer durante la gestación.

Se ha encontrado que la alfa-fetoproteína tiene efecto supresor en la encefalomiелitis alérgica experimental y tiene la capacidad de inducir a células T supresoras (35)

DIAGNOSTICO

Con la tecnología actual, casos posibles y probables de EM pueden ser confirmados o descartados. En un nuevo paciente con EM o en un caso temprano el proceso de diagnóstico puede ser muy complejo. La examinación neurológica clínica, la evidencia de la presencia de lesiones múltiples discretas en el SNC en la materia blanca y la ocurrencia de episodios de la enfermedad o progresión continua de la enfermedad, la identificación de lesiones silenciosas clínicamente por imagen por resonancia magnética (IRM), el uso de exámenes electrofisiológicos o la técnica introducida recientemente, estimulación cortical magnética, pueden ser empleadas para soportar un diagnóstico de EM pero sólo si está presente una evidencia clínica de al menos una lesión (13).

Al considerarse los diferentes estudios aplicables para el diagnóstico de EM se han obtenido criterios para el dictamen de la enfermedad (Cuadro 10 y 11).

Cuadro 10. Criterios de Schumacher para el diagnóstico de (clínicamente definida) Esclerosis Múltiple.

1. El examen neurológico debe descubrir anomalías objetivas que puedan atribuirse a disfunción del SNC.
2. El examen o la historia del caso debe proporcionar pruebas de afección de dos o más partes del SNC.
3. Las pruebas de afección del SNC deben indicar la afección predominante de sustancia blanca, es decir, daño de vías largas.
4. La afección del neuroeje debe haber seguido uno de dos patrones de tiempo:
 - a) Dos o más episodios de empeoramiento, cada uno de 24 horas de duración como mínimo y cada uno cuando menos con diferencia de un mes.
 - b) Progresión lenta o gradual de signos y síntomas cuando menos durante seis meses.
5. Al inicio, el paciente debe tener entre 10 y 50 años.
6. Un médico capacitado en neurología clínica debe decidir que el estado del paciente no puede atribuirse a otra enfermedad.

(18)

Para el diagnóstico de EM se consideran útiles los criterios de Poser, establecidos en 1983. Sin embargo, aún continúa siendo un diagnóstico de exclusión por lo que es obligado hacer un seguimiento de estos pacientes y realizar exámenes de laboratorio y gabinete para eliminar la posibilidad de que sea cualquier otra enfermedad desmielinizante (algunas de ellas se mencionan en el Cuadro 4), (30).

Cuadro 11. Criterios de diagnóstico establecidos por el Comité de Poser para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

- Esclerosis Múltiple definitiva clínicamente.*
- a) Dos ataques y evidencia clínica de dos lesiones separadas.
 - b) Dos ataques, evidencia clínica de una y evidencia paraclínica de otras lesiones separadas.

Esclerosis Múltiple definitiva soportada por el laboratorio.

- a) Dos ataques, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y bandas oligoclonales en LCR.
- b) Un ataque, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y bandas oligoclonales en LCR.
- c) Un ataque, evidencia clínica de una lesión y bandas oligoclonales en LCR.

Probable Esclerosis Múltiple clínicamente.

- a) Dos ataques y evidencia clínica de una lesión.
- b) Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas.
- c) Un ataque, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra más, lesión separada.

Probable Esclerosis Múltiple soportada por el laboratorio.

- a) Dos ataques y bandas oligoclonales en LCR.

Cuadro 11. Criterios de diagnóstico establecidos por el Comité Poser para el diagnóstico de EM, (Continuación).
(19)

PRUEBAS DE APOYO PARA EL DIAGNOSTICO

Cuadro 12.

A) LABORATORIO

1. Inmunoglobulinas
2. Proteína básica de mielina
3. Células
4. Receptores a IL 2
5. Otros

B) EXAMENES ELECTROFISIOLOGICOS

C) PROCEDIMIENTOS DE IMAGENES

1. Tomografía Axial Computarizada
2. Imágenes por Resonancia Magnética

A) LABORATORIO

1. Inmunoglobulinas

Las lesiones de la EM denominadas placas, contienen una gran proporción de inmunoglobulinas que sugieren su producción local. Este hallazgo se refleja en el LCR donde la concentración de gammaglobulinas puede hallarse elevada hasta un 13% con respecto a los valores normales en 60 a 80% de los enfermos con EM. Esta es la información más útil para el diagnóstico de la EM pero no es totalmente fidedigna ya que la elevación de la cifra de gammaglobulina ocurre en muchos trastornos inflamatorios del SNC. La proporción de inmunoglobulinas LCR/suero está disminuida y el índice de IgG en LCR está elevado en 85% de los pacientes con EM activa, esto es indicio de que se está sintetizando localmente IgG en LCR (13).

Para saber si el aumento de inmunoglobulinas no se debe a una fuga en la barrera hematoencefálica se busca expresar la concentración de IgG en LCR en relación con otra proteína, como albúmina, que no se sintetiza en el cerebro; el nivel de albúmina dependerá de la integridad de la barrera. La mayor parte de las fórmulas se basan en la proporción IgG/albúmina, las dos proteínas se miden por la misma técnica. La síntesis intercerebral de IgG causará una elevación en la proporción IgG/albúmina. Sin embargo, si la elevación en el valor de IgG se debe a una fuga en la barrera hematoencefálica, luego la albúmina se elevará en forma análoga y el resultado es que la proporción IgG/albúmina permanece constante (24). Para asegurarse de que las imágenes anormales o los niveles aumentados de las inmunoglobulinas en LCR no refleja simplemente una anormalidad de las globulinas séricas, es necesario realizar pruebas simultáneas con suero (23). Los límites normales de la proporción son difíciles de establecer puesto que las muestras de LCR rara vez se extraen de individuos sanos.

En una serie de más de 200 pacientes en Oxford, el límite superior de esta proporción en individuos con enfermedades neurológicas diferentes a EM fue de 22%. La mitad de individuos con EM definitiva y 30% de aquellos con EM probable tenían proporciones superiores a 22%. En tanto que había sólo seis resultados positivos falsos en el grupo de personas sin EM, 50% de pacientes con EM definitiva tenían valores normales es decir, resultados negativos falsos (24).

En no menos del 35% de los casos de EM las inmunoglobulinas tienen un patrón de bandas oligoclonales que pueden ser demostradas por electroforesis de LCR.

Se ha demostrado que una pequeña proporción de la inmunoglobulina oligoclonal reacciona con el antígeno del sarampión y otros antígenos virales y con la PBM; la reactividad de la inmunoglobulina restante aún no se conoce.

La especificidad idiopática de IgG oligoclonal obtenida de diferentes pacientes de EM se ha estudiado y se ha visto que anticuerpos preparados en animales contra determinados idiotipos de una banda de IgG no reaccionan con IgG de otros individuos con EM lo que sugiere que los antígenos originales que estimulan la producción de IgG oligoclonal son diferentes en cada paciente con EM. Además, IgG extraída de placas diferentes en el mismo cerebro tienen patrones electroforéticos distintos (23).

Las cadenas de inmunoglobulina en LCR tienen un cociente anormal de cadenas kappa a lambda, además hay elevada concentración de cadenas ligeras libres. Cadenas ligeras oligoclonales son detectadas en 90 a 92% de pacientes con EM y pueden ser encontradas en pacientes que son negativos en el estudio de la presencia de bandas IgG oligoclonales y no tienen evidencia de un incremento en la síntesis intratecal de IgG. Con estas bases, la adición de la detección de cadenas ligeras podría ser empleada en el diagnóstico de los pocos pacientes en los que hay sospecha clínica de que padezcan EM pero que no existe ninguna prueba de ello en el análisis de su LCR ya que todas las demás pruebas han sido negativas (36). (Fig. 9)

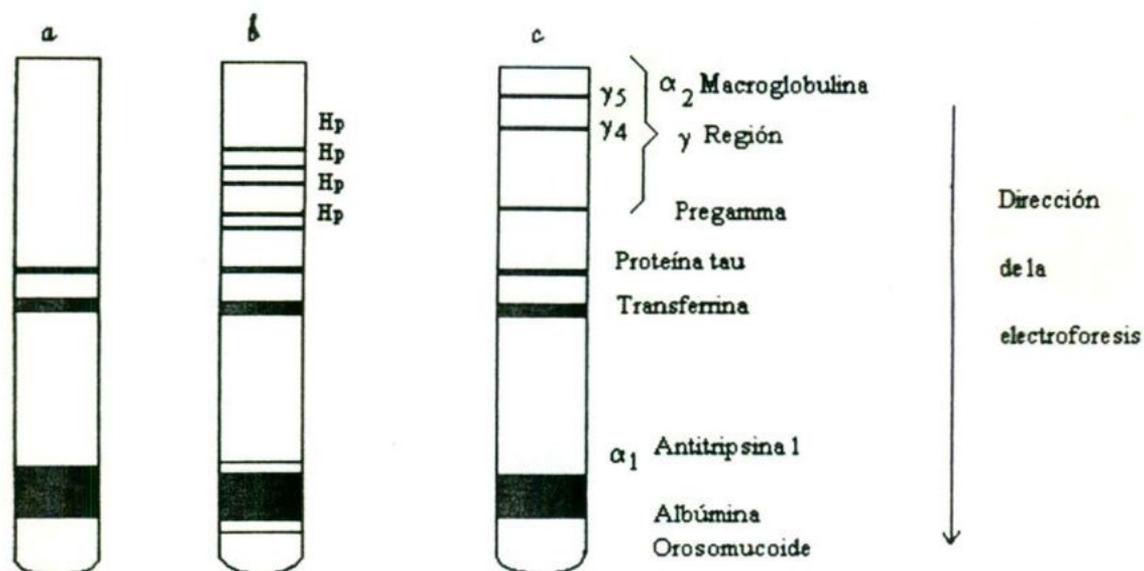


Fig. 9. Electroforesis de LCR en gel poliacrilamida

a.) Normal b.) Inflamación aguda c.) Esclerosis Múltiple

Hp Haptoglobina; γ_4 , γ_5 bandas de IgG oligoclonal

(24)

Estudios realizados en México

a) *Inmunoglobulinas*

Tabla 4. Resultados de pruebas de laboratorio en pacientes con Esclerosis Múltiple y pacientes control saludables.

Prueba de laboratorio	Pacientes EM (N=52)	Controles (N=295)	Casos con niveles elevados (%)
Proteínas totales en LCR (mg/100ml)	\bar{X} = 34 (15-104)	\bar{X} = 33 (26-40)	23.4 con > 40
Nivel de IgG en LCR (mg/100ml)	\bar{X} = 18 (2.6-80)	\bar{X} = 1.5 (0-4.5)	80.7 con > 4
Glucosa en LCR	\bar{X} = 52.8 (38-72)	\bar{X} = 60 (40-80)	

Tabla 4. Resultados de pruebas de laboratorio en pacientes con Esclerosis Múltiple y pacientes control saludables. (Continuación)

Prueba de laboratorio	Pacientes EM (N=52)	Controles (N=295)	Casos con niveles elevados (%)
Células en LCR (5/mm ³)	33.3%	0	
Anticuerpos anti-células T	18.2%	0	
Anticuerpos anti-células B	22.7%	0	

(28)

A partir de los datos obtenidos en el estudio realizado por el INNN en 1986, es claro que la respuesta inmune está alterada en EM. Se detectó un incremento de las inmunoglobulinas IgG en 80.7% de los pacientes, con respecto a los valores normales, además de un número elevado de células en 33.3% de los pacientes y en 40.9% de ellos se encontraron autoanticuerpos anti-linfocito B o T (Tabla 4), (28).

b) Utilidad de la electroforesis en LCR

En México se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo fue encontrar la utilidad de la electroforesis de LCR en el diagnóstico de EM en el paciente mexicano. Con este fin, se reunieron las muestras de LCR y se enviaron al Laboratorio Clínico del INNN. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico probable y definitivo de EM; en muchos de estos últimos se confirmó o descartó posteriormente el diagnóstico de EM en forma clínica. Se reunieron 74 muestras de pacientes con diagnóstico de EM, así como 305 de otras enfermedades neurológicas activas en el momento de la toma de muestra (neuropatía periférica, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad vascular cerebral, meningitis bacteriana, etc.). Se usaron 7ml de LCR, el que siempre fue normal al examen citoquímico (a excepción de las proteínas que podían estar elevadas). La prueba se consideró positiva para bandas oligoclonales (BOIgG/LCR) cuando se encontraron de una a seis identaciones en la banda de las gammagobulinas.

Método.

Concentrar 7ml de LCR hasta 1ml de volumen final con filtros sumergibles CX-10, con poro de diámetro de 10,000 d de peso molecular (Millipore) en baño de hielo en un transcurso de tres horas como máximo. La muestra se procesa de inmediato en una cámara Paragon Electrophoresis System (Beckman) para su corrimiento electroforético. Se usan geles de agarosa de alta resolución de la misma marca y el gel se corre por 25 minutos. La membrana resultante se lee de inmediato empleando un densitómetro CDS200 (Beckman).

Resultados

De 74 pacientes con diagnóstico de EM, 20 fueron positivos y 54 negativos a las BOIgG/LCR. De los pacientes con diagnóstico de otras enfermedades sólo 3 pruebas fueron positivas, las 302 muestras restantes fueron negativas. Con esto se obtuvo finalmente una sensibilidad del 27%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 85% con una prevalencia en nuestra población del 85%.

Estos resultados permiten a los investigadores proponer a esta prueba como un método de confirmación de diagnóstico de EM; su principal falla es no detectar el 73% de los casos, por lo que se requiere de un método accesorio con este fin (37).

2. Proteína Básica de Mielina

El LCR de la mayoría de los pacientes con EM en exacerbación aguda contiene cantidades elevadas de la PBM. Esta elevación parece ser el reflejo de una desmielinización activa o de una destrucción de la mielina y puede encontrarse en otras enfermedades diferentes a EM. Debido a que los niveles normales de la PBM no excluyen la existencia de EM la prueba tiene un valor diagnóstico escaso. Las determinaciones seriadas del nivel de PBM en el LCR pueden ser útiles en futuros estudios terapéuticos como índice de la actividad de la enfermedad (32).

3. Células

El LCR puede contener elevado número de células mononucleares, especialmente en casos de inicio de etapas agudas o en exacerbaciones, hay aproximadamente 10cel/mm³ y raramente 50cel/mm³ con predominio de monocitos. El número de células se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

En sangre, el descubrimiento dominante es una deficiencia en el mecanismo de modulación del mecanismo inmune. Hay decremento en células T inductoras-supresoras no específicas de antígeno (20,23).

4. Receptores a IL 2

Las células linfoides activadas originan receptores a IL 2, en los últimos años se han reportado niveles elevados de una forma soluble denominada sIL-2r que es liberada por células linfoides activadas que se encuentran en el suero de pacientes afectados por EM progresiva crónica además de que se ha descrito incremento en la expresión de receptores para IL 2 ligados a la membrana de linfocitos de sangre periférica en pacientes con EM exacerbación-remisión. Ello confirma que linfocitos activados están presentes en sangre periférica de pacientes con EM y esos linfocitos pueden ser relacionados con el proceso desmielinizante activo. Este criterio clínico aislado es insuficiente en el dictamen de una remisión de la enfermedad pero el monitoreo de la concentración del receptor (sIL-2r) junto con IRM pueden emplearse para facilitar el diagnóstico y lograr obtener mayor información a partir de muestras de suero (38).

5. Otros

Descubrimientos inmunológicos tales como haplotipos HLA, relación células CD4/CD8 anormal, actividad de células CD8 supresoras reducida, células T activadas, incremento de los niveles de citoquinas en LCR, alteración en los niveles sanguíneos de péptidos de la pituitaria, presencia de anticuerpos IgG dirigidos contra un componente terminal del nervio presináptico, bajos niveles de C2 y C9 en LCR, no son específicos o suficientes para ser empleados en diagnóstico por lo que deben correlacionarse con los estudios que a continuación se mencionan (20,23).

B) EXAMENES ELECTROFISIOLÓGICOS

Las respuestas a potenciales visuales, auditivos y somatosensoriales se han encontrado muy útiles para confirmar el diagnóstico de la EM con 80 al 90% de eficacia en algunos estudios.

Estos estudios detectan lesiones asintomáticas en las vías de la sustancia blanca indicando conducción disminuida o alterada a través de estas vías. Los potenciales evocados proporcionan información en los estímulos visuales transmitidos a través de la retina, nervio óptico, quiasma y vías visuales hasta la corteza occipital. Las auditivas miden la conducción de los estímulos del sonido a través de las vías auditivas hasta la corteza. Los somatosensoriales monitorean la conducción de los estímulos sensitivos transmitidos a los nervios periféricos a través de las vías conductoras rápidas de la médula espinal hasta la corteza (20).

C) PROCEDIMIENTO DE IMÁGENES

La tomografía axial computarizada (T.A.C.) y la resonancia magnética nuclear (RMN), han cambiado radicalmente el acercamiento radiológico al diagnóstico y a la comprensión de los eventos.

1. Tomografía Axial Computarizada

La T.A.C. demuestra dramáticamente las lesiones agudas desmielinizantes, aumentando su demostración con la administración del agente de contraste intravenoso. La administración de doble dosis y el retardo del estudio a una hora después de la administración incrementa la capacidad de concentrar el medio de contraste en las áreas donde la barrera hematoencefálica está rota. La importancia de esta técnica es que correlaciona importantemente la actividad de la enfermedad.

2. Imágenes por Resonancia Magnética

La RMN es superior a T.A.C. en detectar ciertas lesiones, como las que se pueden encontrar en tallo cerebral, médula espinal y cerebelo que no se ven bien en T.A.C. Además, RMN puede detectar lesiones más pequeñas (20).

En pacientes con enfermedad en un grado mínimo y que experimentan menos de un ataque clínico anual se han encontrado por medio de varios estudios de IRM hasta 20 indicadores de lesiones nuevas en un año (19). Las zonas lesionadas se observan como zonas remarcadas, pálidas en la superficie del tejido que integra el SNC. Es posible mejorar la visibilidad de las lesiones al incrementar la concentración del agente de contraste al realizar el estudio (39).

EM exacerbación-remisión y EM progresiva difieren sólo en la extensión de la lesión y la frecuencia con que aparecen nuevas lesiones.

De casos diagnosticados como neuritis óptica o mielopatía progresiva crónica la mitad o dos terceras partes presentan lesiones en el cerebro, por IRM, típicas de EM (19).

Para llevar a cabo estudios acerca de la utilidad del sistema de IRM en el diagnóstico de EM se han estandarizado criterios de la siguiente manera:

EM definitiva.

Si se muestra el patrón clásico del daño cerebral, con múltiples lesiones altamente significativas localizadas en materia blanca y periventricular.

Probable EM.

Debe haber al menos cuatro lesiones en materia blanca o tres en materia blanca y una con localización periventricular.

Possible EM.

Tres lesiones en materia blanca y una periventricular.

No EM.

Ausencia de lesiones en materia blanca y periventriculares. (40)

Muchas de las deshabilitades tardías en EM derivan de daños en la médula espinal, las técnicas de procedimiento de imágenes actuales no son muy buenas en el delineamiento de la extensión de las lesiones en esa zona. Aún no es posible de una manera fidedigna monitorear la desmielinización de manera directa pero algunos tipos de RMN y espectroscopia de resonancia magnética de protón prometen sobresaltar esas dificultades (39).

Estudio realizado en México

En México 50 pacientes (17 hombres y 33 mujeres), fueron estudiados con IRM. Sus edades variaban entre 18 y 64 años, el rango de duración de la enfermedad era 1 a 11 años.

Se encontraron en total 909 placas desmielinizantes con un promedio de 19 por persona, con un claro predominio de placas en la región supratentorial sobre la región infratentorial, 94.9% contra 5.1% respectivamente (Tablas 5 y 6).

La localización de placas en los pacientes mexicanos fue similar a las reportadas en otros estudios realizados en países donde la EM es endémica. También se encontró 5% de incidencia en lesiones en la fosa posterior, esto no concuerda con otros estudios en donde se ha encontrado una incidencia de 33 a 80%, sin embargo está de acuerdo con otros en los que se ha encontrado una incidencia de 6 a 7%.

Estos descubrimientos demuestran que la expresión patológica de EM en pacientes mexicanos mestizos a pesar de ser aún una enfermedad no común en este país es similar a los reportados en pacientes de áreas endémicas (41).

ESCLEROSIS MULTIPLE

INTRODUCCION

PROCESO INMUNOLOGICO

EVOLUCION

MANIFESTACIONES CLINICAS

DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

Tabla 5. Topografía de lesiones desmielinizantes en 50 pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple.

AREAS	NUMERO DE LESIONES (DERECHA/IZQUIERDA)		PORCENTAJE
I. SUPRATENTORIAL*	835	(445/418)	94.9
Frontal	346	(175/171)	38.0
Parietal	325	(168/157)	35.8
Temporal	89	(19/20)	4.3
Occipital	103	(55/48)	11.3
Ganglio basal	7	(5/2)	0.8
Cápsula interna	40	(20/20)	4.4
Diencéfalo	3	(3/0)	0.3
II. INFRATENTORIAL	46	(27/4/15)**	5.1
Mesencéfalo	8	(5/ 1/ 2)	0.9
Puente	13	(9/ 2/ 2)	1.4
Médula	3	(2/ 1/ 0)	0.3
Cerebelo	22	(11/ 0/ 11)	2.4
TOTAL	909	(472/4/493)	100.0

* La técnica empleada no detectó lesiones en nervio óptico.

** (Derecho/Medio/Izquierdo)

(41)

Tabla 6. Localización por IRM de placas desmielinizantes en materia blanca.

LOBULO	SUBCORTICAL	MEDIAL	PERIVENTRICULAR	TOTAL
Frontal	49	102	195	346(42%)
Parietal	22	87	216	325(42%)
Temporal	2	2	35	39(5%)
Occipital	15	8	80	103(13%)
TOTAL	88(11%)	199(24%)	526(65%)	813(100%)

(41)

TRATAMIENTO

La mayor parte de los enfoques terapéuticos comprenden el manejo de la respuesta inmunitaria. El control metabólico es muy empleado y puede ser combinado con fármacos antiinflamatorios como esteroides o fármacos que ayudan a suprimir las lesiones inflamatorias como por ejemplo salicilatos que inhiben a las prostaglandinas. Fármacos inmunosupresores son empleados por su bloqueo a la secreción de linfoquinas por parte de los linfocitos T, la ciclosporina A es un fármaco antiinflamatorio y dado que las linfoquinas tales como IL 2 también son indispensables para la proliferación de los linfocitos, la ciclosporina es además un fármaco antimitótico. Existen algunos otros agentes antimitóticos no específicos tales como azatioprina, ciclofosfamida, etc., que por lo general se combinan con esteroides (Fig. 10),(9).

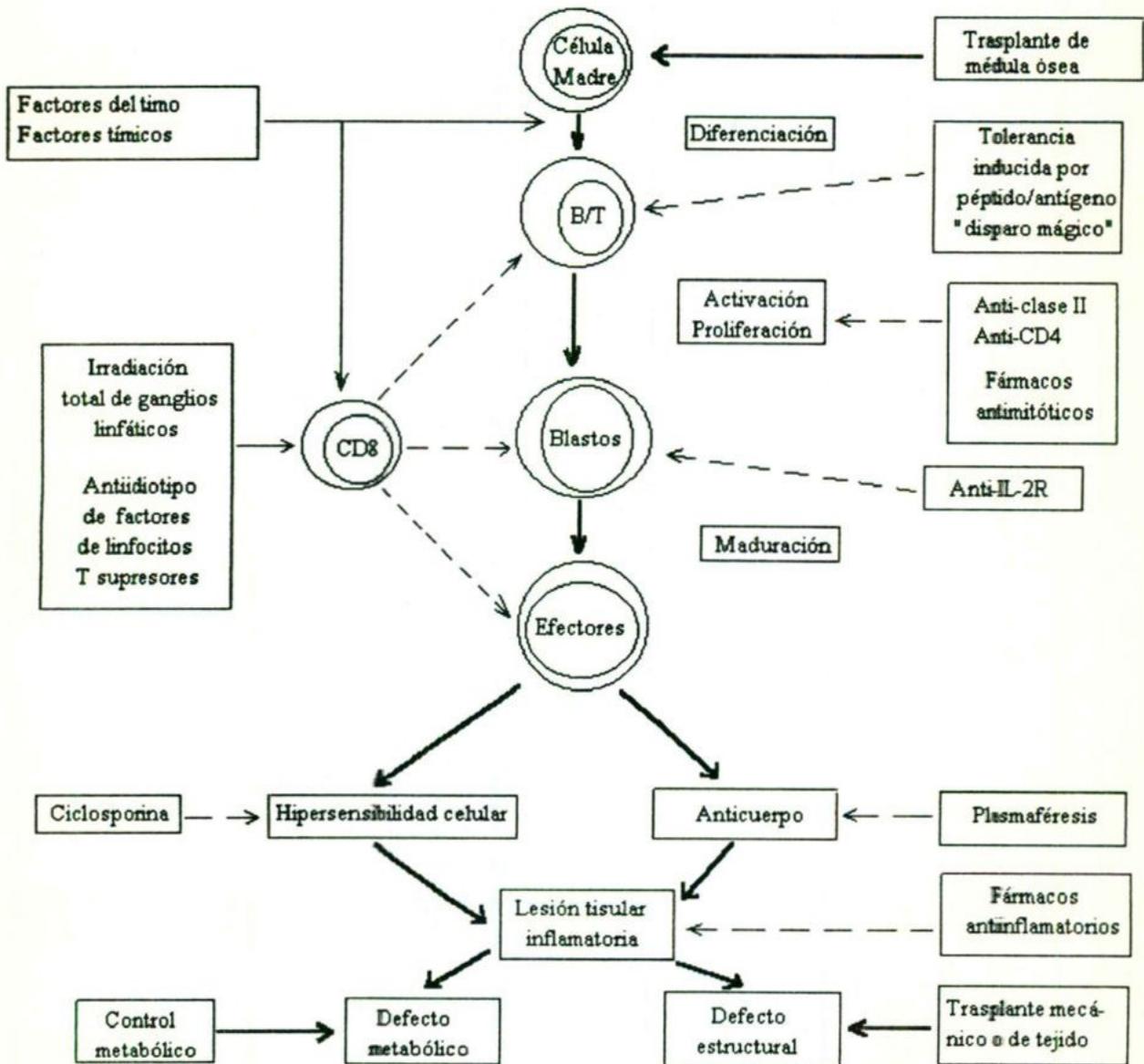


Fig. 10. Tratamiento de la enfermedad autoinmune.

Para la terapéutica de EM es necesario comprender los problemas personales que implica un trastorno impredecible de etiología desconocida, conocer las medidas disponibles para aliviar la espasticidad, la incontinencia urinaria y otras disfunciones y tener una conducta escéptica sobre los tratamientos definitivos que se proponen para modificar la evolución de la enfermedad, el hecho de que en más de 70% de pacientes hay una mejoría espontánea después de un brote agudo dificulta valorar el tratamiento propuesta, toma tiempo y es caro. No obstante, los estudios clínicos controlados cuidadosos son los únicos medios para decidir si algún agente ayuda o no a pacientes con EM (18). Además, esta decisión puede apoyarse en la valoración del beneficio o deterioro generado por el tratamiento de acuerdo a la escala de Kurtzke (29).

Fármacos sintéticos y diversas estrategias de control inmunológico forman parte de la terapia aplicada y experimental desarrollada para contrarrestar la EM (9).

Cuadro 13. Tratamientos para EM en uso o en investigación

Restauración de conducción:	4-aminopiridina, amantadina, 3,4-diaminopiridina.
Agentes antivirales:	Amantadina, citarabina, aciclovir, etc.
Inmunosupresión no específica:	Corticoesteroides, ACTH, colchicina, prazosin, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A.
Inmunoterapia	
Inespecífica:	Interferones, linfocitoféresis, irradiación de linfocitos, plasmaféresis, timectomía, hormonas del timo, anticuerpos monoclonales quiméricos anti-CD4.
Específica:	Terapia con autoantígenos: PBM Terapia contra moléculas de histocompatibilidad: Péptidos competidores (Copolímero Y), anticuerpos. Terapia contra segmentos del receptor de la célula T: Péptidos inmunoactivos (VB) Terapia utilizando vacunas de células T.

(19)

A) RESTAURACION DE CONDUCCION

1. 4-aminopiridina

Es un bloqueador de los canales de potasio. Se ha comprobado, in vitro, mejora la conducción de impulsos nerviosos. El tratamiento con 4-aminopiridina disminuye deficiencias visuales y motoras originadas por incremento en la temperatura corporal de pacientes con EM. Se han probado tratamientos intravenosos a largo plazo y oral a corto plazo, este último porque no produce beneficios adicionales a los logrados después de cinco días de tratamiento.

Estudios farmacológicos muestran mejoras con dosis de 50 ng/ml o mayor pero sólo algunos pacientes toleran una concentración de 100 ng/ml. Existe variabilidad en la farmacocinética del fármaco al ser administrado por vía oral debido en parte a que la comida interfiere con la absorción del fármaco. Lo anterior en conjunto con la toxicidad potencial limita su uso.

En algunos pacientes que han recibido este fármaco se han presentado efectos tóxicos tales como náuseas, parestesias, vértigos, nerviosismo o ansiedad.

Para administrar el fármaco lo más adecuado sería utilizar la metodología de concentración controlada en la que a cada individuo se le determina la concentración del fármaco en sangre para establecer la tolerancia y los efectos benéficos que en él se presentan (42).

B) INMUNOSUPRESION NO ESPECIFICA

1. Corticoesteroides

Son hormonas producidas en forma natural por la corteza suprarrenal. Son compuestos orgánicos o sintéticos que sirven para tratar trastornos de la corteza suprarrenal, producir efectos inmunosupresores y reducir la inflamación. Entre las subclases existentes la más específica para interferir en el proceso inflamatorio es la subclase de glucocorticoides, ellos interfieren en la síntesis de histamina; inhiben la dilatación microvascular y aumentan la permeabilidad de capilares en respuesta a la lesión tisular; bloquean la emigración de leucocitos polimorfonucleares hacia el área inflamada y fagocitosis; estabilizan la membrana celular e inhiben la liberación de enzimas proteolíticas, impidiendo la respuesta inflamatoria normal (43).

Por otra parte, la EM frecuentemente causa problemas en cuanto a función sexual, 63% de los pacientes con esta enfermedad dicen que su actividad sexual ha disminuido, 35% asegura que el desinterés es anterior a su diagnóstico de EM. Esta disfunción se ha asociado con disfunción urinaria o con depresión, lo cierto es que después de la administración de corticoesteroides, con otra finalidad, aumenta la función sexual (44).

Efectos secundarios

Dependen de la dosis o duración del tratamiento.

SNC: Euforia, insomnio, conducta psicótica, seudotumores cerebrales.

Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema.

Gastrointestinal: Úlcera péptica, irritación gastrointestinal, aumento del apetito.

Metabólicos: Posible hipopotasemia, hiperglucemia e intolerancia a carbohidratos, supresión de crecimiento en niños.

Piel: Retardo en curación de heridas, acné, erupciones cutáneas diversas.

Otros: Debilidad muscular, pancreatitis, hirsutismo, susceptibilidad e infecciones. Puede producirse insuficiencia suprarrenal aguda cuando aumenta la fatiga o la tensión o con suspensión repentina después del tratamiento por tiempo prolongado.

(43)

a) Metilprednisolona

Se administra en dosis elevadas por vía intravenosa, es usualmente efectiva como tratamiento durante exacerbaciones. Se ha hipotetizado que el hecho de administrar este tratamiento no sólo durante las exacerbaciones sino en intervalos regulares durante el tiempo de actividad de la enfermedad puede ser efectiva previniendo su progresión sin tener efectos adversos hasta por lo menos nueve meses. Estos resultados son muy similares a los obtenidos al administrar 25mg de 1-24-corticotropina sintética.

Bolos intravenosos de altas dosis de metilprednisolona arriba de 1gr al día, dadas sólo por tres días pueden producir mejoría. (20).

b) Prednisona

La prednisona puede guiar a la supresión de la función adrenal después de dos o tres semanas de tratamiento (45).

Para tratamiento de exacerbaciones agudas de EM se recomiendan las siguientes dosis:

Adultos: 250mg bucales diario por una semana, después 80mg cada tercer día por un mes (43).

2. Adrenocorticotropina (ACTH)

Substituye la hormona trópica del cuerpo y estimula la corteza suprarrenal para que secrete todas sus hormonas (43).

Se ha comprobado que la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) administrada durante 10 a 14 días acorta un poco las exacerbaciones aunque no altera la evolución de EM a largo plazo. Pueden utilizarse 40 a 80 U de ACTH al día; con frecuencia se utilizan como alternativas prednisona, 40 a 60 mg/día, o dosis equivalentes de otro corticoesteroide bucal. El periodo de tratamiento no debe exceder de tres a cuatro semanas, con las precauciones adecuadas para evitar las complicaciones por esteroides. Los efectos benéficos de los esteroides se deben a sus efectos antiinflamatorios y anti edema (18).

También se han obtenido buenos resultados al aplicar inmunosupresión intensiva con ACTH y ciclofosfamida intravenosa ya que originan un periodo de estabilidad o mejoramiento de uno a dos años en la mayoría de pacientes con EM progresiva (23,32).

La ACTH debe utilizarse como auxiliar y no como tratamiento único. Son preferibles agentes bucales para tratamiento prolongado.

Efectos secundarios

SNC: Convulsiones, mareo, papiledema, cefalea, euforia, insomnio, trastornos del carácter, cambios de personalidad, depresión, psicosis.

Gastrointestinal: Úlcera péptica con perforación y hemorragia, pancreatitis, distensión abdominal, vómito.

Genitourinario: Irregularidades de menstruación.

Metabólicas: Retención de sodio y líquidos, pérdida de calcio y potasio.

Piel: Trastornos en curación de heridas, aumento en la transpiración, acné, hiperpigmentación, reacción cutánea alérgica, etc. (43)

3. Ciclofosfamida

En el Centro Neurológico de Houston han usado ciclofosfamida intravenosa en el tratamiento de los ataques agudos, usando 750gr/m² de superficie corporal ha sido dramático en resolver clínica y tomográficamente lesiones en cuestión de días. El mismo protocolo en la forma de bolos intravenosos mensuales, administrados a pacientes externos durante seis meses está siendo investigado en pacientes con EM progresiva y los resultados parecen prometedores.

Algunos investigadores europeos y estadounidenses consideran que la inmunosupresión a largo plazo con ciclofosfamida en dosis bajas oralmente administradas junto con metilprednisolona, 16 a 32mg cada tercer día, puede modificar el curso de la enfermedad en las formas crónica-remitente y lentamente progresiva de la enfermedad. Efectos a largo plazo y molestias retardadas de este tratamiento están siendo estudiadas. Estos pacientes deben ser cuidados y periódicamente monitorizados para detectar cualquier efecto tóxico relacionado con el medicamento (20).

4. Ciclosporina A

Es un polipéptido cíclico polifilico que produce inhibición reversible, dependiente de calcio, de la transcripción de IL 2 y algunas otras citocinas, más notablemente en células CD4. Esto reduce la producción de varias citocinas, inhibiendo la activación y/o maduración de varios tipos de células. Por esos efectos tiene la categoría de inmunosupresor. Sin embargo, de manera independiente parece no tener, en EM, el grado de eficiencia que alcanza en el tratamiento de otras enfermedades como la artritis reumatoide. Combinado con otros medicamentos puede llevar a cabo satisfactoriamente su función (46).

Efectos secundarios

Genitourinario: Como efectos tóxicos, puede ocasionar daños a nivel renal, si ello ocurre, si se tiene una concentración de creatinina igual o mayor a 30%, la dosis debe reducirse a un 25 a 50% de lo que se está administrando. Se debe descontinuar si se mantienen esos niveles de creatinina por un mes (46).

SNC: Temblor, cefalea.

Cardiovascular: Hipertensión.

Gastrointestinal: Hiperplasia gingival, náuseas, vómito, diarrea, algodoncillo bucal.

Hepático: Hepatotoxicidad.

Otros: Sinusitis, rubor. (43)

5. Azatioprina

Inhibe la síntesis de purina (43).

En 40 pacientes afectados por EM exacerbación-remisión o progresiva, se estudiaron los efectos que la azatioprina produce, se les dió un tratamiento de azatioprina (2mg/Kg/día) administrado por tres años. Los cambios, de acuerdo a la escala de Kurtzke, muestran que la azatioprina puede ser útil disminuyendo la velocidad de progresión y reduciendo la frecuencia de recaídas en la enfermedad (47).

Efectos secundarios

Hematológicos: Leucopenia, depresión de médula ósea, anemia, trombocitopenia.

Gastrointestinal: Náuseas, vómito, anorexia, pancreatitis, esteatorrea, ulceración bucal, esofagitis.

Hepáticos: Hepatotoxicidad, ictericia.

Piel: Exantema

Otros: Inmunosupresión (posiblemente intensa), alopecia, desgaste muscular. (43)

INMUNOTERAPIA

Con el fin de cumplir este objetivo y eliminar o regular estas anomalías, se han desarrollado una serie de estrategias o terapias, todas las cuales involucran la intervención del sistema inmune. Entre estas terapias tenemos:

a) Terapia inespecífica

b) Terapia específica

1. Terapia con autoantígenos
2. Terapia contra las moléculas de histocompatibilidad
3. Terapia contra segmentos del receptor de la célula T
4. Terapia utilizando vacunas de células T

C) INMUNOTERAPIA INESPECIFICA

Este tipo de terapia incluye una serie de fenómenos que alteran en forma general la respuesta inmune, por lo cual pueden llegar a provocar una inmunosupresión general. Esta inmunosupresión es provocada al utilizar bloqueadores de las moléculas de superficie (CD4, CD2, R-IL 2), citocinas (FNT-alfa, IL 1-alfa), inhibidores de la migración celular (heparina), irradiación linfóide total, interferón.

El uso de anticuerpos dirigidos contra CD4 previene el desarrollo de enfermedades experimentales pero este tratamiento es normalmente a largo plazo e incluso puede llevar a complicaciones relacionadas con la inmunosupresión (48).

1. Interferones

Empleando la ingeniería genética ha sido posible sintetizar interferón (INF) recombinante tipo I (INF-alfa, INF-beta) y tipo II (INF-gamma), útil en los últimos 15 años en la investigación de los efectos terapéuticos del INF en desórdenes del SNC de posible origen viral o inmunopatológico.

El uso del interferón como terapia se fundamenta en:

- a) El INF alfa y beta tienen gran influencia en la síntesis de inmunoglobulina y se considera que pueden modificar la producción de IgG producidas a nivel intratecal en pacientes con EM.
- b) Algunos linfocitos en pacientes con EM producen cantidades subnormales de INF en respuesta a virus y mitógenos, INF exógeno puede suplir esta síntesis defectiva o estimular a linfocitos a producir cantidades normales de INF.
- c) La baja actividad de células NK observadas en pacientes con EM podrían ser corregidas por INF ya que se sabe incrementan la toxicidad de esas células.

La mayor parte de las pruebas clínicas publicadas se enlistan en la tabla 8. En los estudios realizados por Ververken y Fog (1979 y 1980 respectivamente), no se observaron efectos pero fueron toleradas las dosis de INF alfa y beta administradas. Ververken sugirió la administración intratecal del INF ya que la lesión primaria se encuentra en el SNC y la barrera hematoencefálica es relativamente impermeable a interferones.

Jacobs (1978), y colaboradores administraron INF beta natural por vía intratecal y observaron disminución de ataques en los pacientes, después de 4.4 a 5.3 años del tratamiento se observó persistencia de los resultados por lo que se considera que se producen efectos benéficos durante tiempo prolongado sin retratamiento. Jacobs nuevamente en 1986-1987, administró por vía intratecal INF beta, al final no se encontró diferencia en los niveles de proteínas en LCR o cuenta celular entre las personas a quienes se administró INF y los pacientes control. Hubo incremento en el índice de IgG por aumento en la síntesis, disminución de cadenas ligeras K en LCR de pacientes que recibían INF y hubo decremento en el número de exacerbaciones.

Con base en los estudios realizados se ha concluido que el INF beta administrado por vía intratecal reduce significativamente las exacerbaciones. Recientemente el grupo de estudio de INF beta en EM demostró una significativa reducción en la proporción de exacerbaciones al administrarse relativamente elevadas cantidades de dosis de INF beta 1b recombinante (INFB-1b, que es un producto recombinante derivado de *E. coli*), 8MIU en un periodo de dos años. La magnitud del decremento en la frecuencia de las exacerbaciones es prácticamente idéntico al obtenido en pacientes a quienes se les administró INF beta natural intratecalmente (49,50). Además se observó por IRM una disminución en la progresión de lesiones en SNC por lo que la FDA ha certificado y recomendado al INFB-1br como el primer producto para pacientes ambulatorios con EM exacerbación-remisión considerando necesarios estudios para determinar los efectos que puede ocasionar el producto a largo plazo (51).

Otra forma de interferón, INFB-1a, un producto recombinante de ovario de hamster chino actúa de la misma manera que el INFB-1b, interfiriendo en el efecto del INF gamma. Se ha estudiado la aplicación de una dosis de 6MIU (30ugr) y los resultados son alentadores pues disminuye el número de exacerbaciones, las placas en el cerebro disminuyen y ha efectos adversos muy similares a los que se presentan con INFB-1b, como son inflamación y dolor en el lugar de la inyección y síntomas de gripa (52), y pueden llegar a producir función anormal de hígado y severa depresión (51).

En contraste con el INF beta, el INF gamma provoca exacerbaciones en EM, atribuible a que ese INF estimula la expresión del CMH clase II en astrocitos, el INF beta modula dicha expresión (12).

Tabla 8. Pruebas clínicas de terapias con interferón en pacientes con Esclerosis Múltiple.

FUENTE	INF	DOSIS	VIA	DURACION DE TERAPIA	No. DE PACIENTES	TIPO CLINICO	RESULTADOS
Fog, 1980	na	2.5-5X106IU/d	IM	15 m	6	CP	No efectos
Knobler et al, 1984	na	5X106IU/d	SC	6 m	24	15 RR	Reduce ataques en el grupo RR, no efectos en RP
AUSTIMS, 1989	na	3X106IU 2/sem 1/sem/10 m y 2/2 sem	SC	3 a	153	RR,CP	No efectos en incapacidad, exacerbaciones o potencial visual
Ververken et al, 1979	nB	5X104 IU/Kg	IM	2 sem	3	CP	No efectos
Confavreux et al, 1986	nB	100 ó 640X103 IU 1/sem	IT	2 m	11	CP	No efectos
Jacobs et al, 1986,1987	nB	1X106 1/sem/m 1/m	IT	6 m	69	RR	Reduce ataques
Baumhefner et al, 1987	nB	3X106 IU 1/sem	IV	6 m	6	CP	Mejora en 4 pacientes
Milanese et al, 1990	nB	1x106 IU 2/sem/m, 1/m	IT	6 m	16	RR,CP	No efectos, mejora durante la fase de terapia
Montezuma-de-Carallo 1983	Linfo- blas- toide	6X104 IU /d, días alternados	IM	3 m	12	CS	Todos los pacientes mejoran
Kastrukiff et al, 1990	Linfo- blas- toide	5X106 IU/d	SC	6 m	101	CP	No diferencia significativa entre INF y placebo
Camenga et al, 1986	ra2	2X106 IU 3/sem	SC	12 m	98	72RR 25RP 1CP	No diferencia entre INF y placebo
Panitch et al, 1987	rg	15X103 a 15X106 IU 2/sem	IV	1 m	18	RR	Ataques en 7 pacientes durante el tratamiento
Jacobs et al, 1982	rB	1X106 IU 2/sem/m 1/sem	IT	6 m	20	RR,CP	Reduce ataques en el grupo Rr
Johnson et al, 1990	rB	4.5-90X106 IU 3/sem	SC	6 m	30	RR	Reduce ataques de acuerdo a la dosis
Jacobs et al, 1993	rB	6X106 IU 1/sem	IM	2 a	301	RR	En progreso
Grupo de estudio de EM INFB, 1993	rB	1.6 ó 8X106 IU	SC	3 a	330	RR	Reduce ataques de acuerdo a dosis; menos actividad en IRM

na INF alfa natural; nB INF beta natural; ra INF gamma recombinante;

IM intramuscular; SC subcutánea; IT intratecal; IV intravenosa; CP crónica-progresiva; RR exacerbación-remisión
RP exacerbación-progresiva; CS crónica estable; IRM imagen por resonancia magnética. (49)

2. Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD4

Tratamientos con agentes inmunosupresores como corticoesteroides, ciclofosfamida y ciclosporina, más recientemente INF- β , tienen efectos benéficos en EM. Los anticuerpos monoclonales proveen de más especificidad y menos toxicidad al manipular al sistema inmune.

El antígeno CD4 es un blanco atractivo para la terapia de enfermedades autoinmunes pues es expresado casi exclusivamente por células CD4 que son patogénicas en varios modelos animales de enfermedades autoinmunes como EAE. El tratamiento con anticuerpos anti-CD4 puede revertir o prevenir EAE en roedores y primates.

El anticuerpo monoclonal quimérico cM-T412 fue probado en 29 personas de las cuales 26 presentaban EM clínicamente definida y tres EM definida con soporte en el laboratorio, (de acuerdo a los criterios de Poser).

El anticuerpo consiste en una región variable de una cadena pesada murina aunada a la región constante de IgG1 humana y una región variable de la cadena ligera murina aunada a la región constante de la cadena ligera kappa humana. El anticuerpo es altamente específico para un epítipo conservado en la proteína CD4 humana.

Los resultados fueron: Dentro de las primeras horas del tratamiento la cuenta celular se incrementó de 6.6×10^3 a 9.3 cel/mm^3 debido a un incremento en el número de granulocitos y bandas, después de 24 horas del tratamiento esos valores regresaron a la normalidad. La cuenta de monocitos se decrementó de 428 a 260 cel/mm^3 dentro de las primeras 24 horas pero después sus valores fueron normales. La cuenta de linfocitos fue desde 1744 a 474 cel/mm^3 en las primeras tres horas, a los seis meses la cuenta era 1381 cel/mm^3 . La depleción en el número de linfocitos fue independiente de la dosis de anticuerpo anti-CD4 administrado. La cuenta de CD4 para todos los pacientes se decrementó de 870 a 76 cel/mm^3 dentro de las primeras tres horas y se incrementó a 425 cel/mm^3 en un mes y a 475 cel/mm^3 en seis meses. Tanto las células CD4/CDw22 (células sencillas CD4) y CD4/CD45RA (células de memoria), sufrieron decremento. También las células CD8 se decrementaron en las primeras tres horas pero regresaron a su valor normal ocho días después.

Aunque las mejoras, en base a la escala de Kurtzke, no fueron muy remarcadas se puede justificar con la corta duración del estudio. Los datos de IRM sugieren que el tratamiento con anti-CD4 puede disminuir la actividad de la enfermedad ya que hay pacientes que no han sufrido lesiones intensas después del tratamiento.

El tratamiento con anti-CD4 fue bien tolerado en general, la mayoría de los pacientes tuvieron dolor de cabeza inmediatamente después de la infusión del anticuerpo, algunos sintieron náuseas y leves dolores de cabeza y en algunos otros el ritmo cardiaco se aceleró un poco y la temperatura se incrementó. Infecciones oportunistas o reacciones alérgicas no se presentaron y no se observaron efectos definitivos atribuibles al medicamento después de 24 horas de la administración.

En resumen, el tratamiento con anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD4 es un método efectivo y seguro para eliminar linfocitos CD4 de la circulación periférica. No hay efectos adversos limitantes

durante los primeros seis meses después del tratamiento. Ahora es necesario investigar los efectos y la seguridad del retratamiento (12,53).

3. Plasmaféresis

El intercambio de plasma no ha sido satisfactorio como tratamiento en EM aún combinado con esteroides y otras drogas inmunosupresoras (12).

D) INMUNOTERAPIA ESPECIFICA

1. Terapia con el autoantígeno

En este tipo de terapia el objetivo principal es establecer un fenómeno de tolerancia periférica hacia el antígeno, con el fin de eliminar únicamente las clonas autorreactivas. En el caso de EM se busca crear una tolerancia a PBM y la proteína proteolítica (PPL), con tal fin se busca la mejor vía de administración que puede ser oral, intravenosa utilizando adyuvante completo de Freund, utilizando liposomas y acoplado el antígeno a esplenocitos autólogos. De todas ellas, la más importante por su uso potencial en terapia humana es la ejercida por vía oral (48).

a) *Administración oral de PBM*

Tras la administración oral de PBM se generan células CD8+, por las cuales la tolerancia se puede transferir adoptivamente, esas células liberan factor B de crecimiento transformado tras el estímulo por el antígeno específico. El factor B transformado suprime las respuestas inmunes del microambiente, creando una forma de supresión presente (espectador). También ha propuesto un mecanismo alternativo basado en la inducción de anergia a las células T autoagresivas mediante tolerogen. Ambos mecanismos, anergia o células reguladoras, pueden depender de la cantidad de antígeno administrado.

En el primer ensayo clínico, 15 pacientes con EM exacerbación-remisión recibieron diariamente proteína mielínica bovina por vía oral, y otros 15 pacientes fueron tratados como controles. A lo largo de un año 6 de los 15 pacientes tratados experimentaron recaídas que se observaron en 12 de los pacientes que recibieron placebo. Los varones HLA-DR2 negativos presentaron el mayor beneficio. Sorprendentemente, las mujeres y los individuos DR2 no presentaron mejoría bajo las condiciones del protocolo. Es probable que estos resultados se controlen en ensayos más extensos (12).

2. Terapia de bloqueo de las moléculas de histocompatibilidad

Este tipo de terapia surgió por la gran cantidad de trabajos que han reportado asociación de varias enfermedades autoinmunes con alelos específicos del HLA. El objetivo de esta terapia es bloquear de alguna forma la presentación de antígenos inductores de autoinmunidad. Esto puede lograrse utilizando para ello péptidos competidores y anticuerpos dirigidos contra las moléculas de histocompatibilidad (48).

a) Péptidos competidores

Copolímero I

El copolímero I es un polipéptido sintético consistente de L-alanina, L-ácido glutámico, L-lisina y L-tirosina, que tiene semejanza con PBM. Se piensa que el polímero trabaja produciendo células supresoras específicas para la PBM o más probablemente interfiriendo con la activación de células T por competencia con la PBM por el CMH clase II responsable de la presentación del antígeno, inhibiendo el reconocimiento de las células T por la PBM.

Se han aplicado dosis de 20mg diariamente por vía subcutánea durante dos años y se han comparado los resultados con los presentes en enfermos a los que se les administra un placebo. La droga era más efectiva en pacientes poco afectados por la enfermedad. El porcentaje de pacientes en los que empeoraron las incapacidades neurológicas fue 32% de quienes recibían el copolímero contra 43% de los que recibían el placebo. Esta diferencia fue más marcada después de nueve meses de tratamiento.

El 90% de los pacientes tratados con copolímero I experimentaron una pequeña reacción en el lugar de la inyección, 16% presentó ansiedad y palpitaciones. En un 60% de los pacientes tratados con placebo hubo reacción en el lugar de la inyección y 5% sufrió los otros síntomas descritos. Está en proceso el estudio de imágenes por resonancia magnética de cada paciente para obtener los datos correspondientes y ser más concluyentes en el análisis de resultados por lo pronto, se tienen grandes esperanzas en este tratamiento por los resultados hasta hoy obtenidos (50,52).

b) Anticuerpos contra el CMH

Otra forma de lograr el bloqueo de las moléculas de histocompatibilidad y por lo tanto la presentación antigénica es utilizando anticuerpos dirigidos contra estas estructuras o en contra del complejo antígeno-CMH. Aharoni en 1991 generó una serie de anticuerpos dirigidos contra el complejo de PBM-I-A y con ellos demostró bloqueo de la respuesta in vitro a los determinantes encefalitogénicos de PBM (de rata y de ratón). Ratones con el haplotipo H-2s se trataron con los anticuerpos: B-7-1 y B-18-7 y C-34-72, que le eran específicos. Los anticuerpos generaron una disminución marcada de la incidencia de la enfermedad. Ratones con haplotipo H-2q y H-2u en los que se aplicaron los mismos anticuerpos, pero no pudo inducirse protección, generaron como resultados que de 50 a 80% de ellos desarrollaron la enfermedad. Como conclusión, los anticuerpos tienen elevada especificidad por lo que se puede lograr un buen tratamiento sin llegar a causar inmunosupresión intensa (48).

3. Terapia de bloqueo del receptor de la célula T

Debido a la gran cantidad de reportes acerca del uso restringido de segmentos del receptor de la célula T en varias enfermedades autoinmunes entre las que se encuentran la EM y la EAE, se pensó que el bloqueo de dichos segmentos podría de alguna manera eliminar la presentación antigénica de algunos péptidos importantes para el desencadenamiento de dichas enfermedades (48).

a) *Péptidos VB5.2 y VB6.1 del RCT*

Se argumenta que si los clones de linfocitos T autoinmunes específicos para el autoantígeno de una enfermedad determinada están restringidos a los miembros de una familia Vb en particular, sería posible borrar todos los componentes de esa familia in vivo con el antisuero adecuado y aún así no crear espacios irremplazables en las defensas del huésped. En ratones PL inmunizados con el péptido N-terminal de la PBM el anti-VB8 eliminó casi por completo la EAE. Queda claro que debe mantenerse en suspenso los juicios sobre la factibilidad general de la estrategia hasta disponer de conocimientos más amplios sobre la extensión de la restricción VB para cada antígeno y también para cada individuo (9).

Los pacientes con EM progresiva crónica fueron tratados con un péptido de la región CDR2 de las secuencias VB5.2 y VB6.1 del RCT. Los resultados preliminares indican que los péptidos VB estimulan una respuesta inmune, son anticuerpos específicos anti-RCT y retrasan la respuesta de tipo hipersensible a las regiones respectivas RCT y CDR2. Las células T específicas para PBM se redujeron (12).

4. Terapia utilizando vacunas de células T

En muchos reportes se ha establecido que los linfocitos T CD4+ son capaces de transferir algunas enfermedades autoinmunes y que también cuando son irradiados puede inducir resistencia a dichas enfermedades; esto debido a la generación de células T anticlonotípicas, las cuales inhiben el desarrollo de las células autorreactivas características de las enfermedades autoinmunes (54).

Se fundamenta en la preexistencia de una red ligada a epítopes presentes en el idiotipo del receptor de las células T. La red puede tener dos funciones: prevenir la enfermedad autoinmune; el mal funcionamiento de la red produciría la enfermedad. O bien, la red podría provocar que la respuesta autoinmune se focalice sobre un antígeno en particular por lo que si se desencadena la autoinmunidad, ésta se expresará contra un antígeno elegido capaz de ser controlado (9).

Esta posibilidad se ha extendido a los pacientes con EM. Un equipo de inmunólogos y neurólogos de Bélgica y Harvard han colaborado en un ensayo clínico de fase I sobre la vacunación con células T reactivas para la PBM en seis pacientes con EM. Las líneas de células T reactivas para la PBM fueron obtenidas a partir de los pacientes y clonadas posteriormente. Los clones fueron seleccionados para su inoculación teniendo en cuenta su reactividad frente al péptido predominante en cada paciente, su capacidad de activación por células presentadoras de antígeno PBM y su capacidad de atenuación por la radiación. Cada paciente recibió tres inoculaciones subcutáneas. Los seis presentaron una respuesta proliferativa linfocítica importante seguida de una disminución en el número de células T reactivas para la PBM hasta alcanzar concentraciones indetectables en cinco de ellos y un nivel inferior de 75% en el sexto. Esta inhibición no estuvo mediada por citocinas sino que requirió el contacto célula T - célula T. No se han observado efectos adversos frente a estas vacunas (54).

OTROS

Manifestaciones cerebrales particularmente temblor severo pueden ser tratados con propanolol. Isoniacida ha sido reportado como útil pero la toxicidad hepática es un factor limitante para su uso. Ahora está en fase experimental la glutamida que ha dado resultados prometedores (20,55).

La fatiga crónica suele responder a la amantadina (200 a 300 mg/día). La espasticidad y los espasmos flexores se alivian con boclofén o diacepam, que inhiben la transmisión sináptica central. Las respuestas individuales son tan variables que deben iniciarse con dosis muy bajas y aumentarlas con lentitud si así se requiere.

La imipramina, el cloruro de oxibutinina o la propantelina suelen ayudar a pacientes que no pueden iniciar la micción o no vacían por completo la vejiga. Es útil el tratamiento supresor de bacterias urinarias por tiempo prolongado para reducir al mínimo infecciones en pacientes con orina residual. El estreñimiento suele responder a ablandadores de las heces y laxantes.

Parestesias y disestesias dolorosas y que por fortuna son pasajeras se alivian con carbamacepina, diacepam o fenitoína.

La fisioterapia tiene un papel importante en varios aspectos de la atención del paciente, como el desarrollo de fuerza en músculos alternativos prevención de contracturas, mejoría de la vida diaria y psicoterapia de apoyo. Suele requerirse apoyo psiquiátrico específico para ayudar a los pacientes y familiares (18).

Acido linoleico

Con fundamento en que el ácido linoleico es un importante componente de la mielina se ha propuesto el consumirlo para compensar el aumento en la producción de mielina después de la destrucción de la que recubre los axones, además por su efecto inmunosupresor.

La reposición de ácido linoleico (30ml/día) en la forma de semilla de girasol o aceite de girasol, se había reportado que reducía la severidad y duración de las recaídas; su efecto se cree es debido a sus propiedades inmunosupresoras. En recientes estudios se ha visto que los resultados no son apreciables. Se han hecho sugerencias de que ácidos grasos poliinsaturados empleados profilácticamente pueden ser benéficos especialmente en niños.

La manipulación dietética ha sido sobrepública y ninguna ha demostrado ser útil científicamente, solamente se recomienda una dieta bien balanceada con vitaminas razonables incluyendo suplementos de tiamina (8,20).

Terapéutica eléctrica

Normalmente durante la actividad muscular voluntaria se reducen al principio las fibras de contracción lenta con resistencia a la fatiga. A medida que aumenta el nivel del esfuerzo, se activan

las fibras de contracción rápida más fuertes y de agotamiento rápido. Durante las actividades energéticas y prolongadas, ambos tipos de fibras descargan con velocidades moderadas; en el esfuerzo aumentan todas las unidades que descargan con frecuencias elevadas.

La contracción muscular como consecuencia de la estimulación eléctrica no sigue este esquema. En realidad las fibras que se contraen son aquellas que están cerca de un electrodo, (aquellas con las motoneuronas más sensibles). Para lograr un acondicionamiento general en pacientes con lesiones en la médula espinal se prescribe una estimulación eléctrica para el fortalecimiento muscular (condicionamiento cardíaco y posiblemente el incremento de la masa ósea, antes de comenzar un programa de estimulación eléctrica funcional (FES)), esta estimulación es la producción de movimiento funcional por estimulación eléctrica de los músculos y los nervios disminuye la espasticidad y tal vez mejora el control muscular durante un periodo posterior a la estimulación (56).

El objetivo final de la inmunoterapia específica en la EM, que deja intacto el sistema inmune, mientras revierte la enfermedad establecida y evita la progresión, puede ser posible. Hacia el final de la década, los neurólogos podrán utilizar combinaciones de los tratamientos selectivos, al igual que los oncólogos emplean diferentes modalidades terapéuticas para el tratamiento del cáncer.

En la medida en que se conozca mejor la genética de la EM, se desarrollarán tratamientos racionales, destinados a oponerse a la fisiopatología de la enfermedad (12).

Tratamiento en México

El tratamiento aplicable a un paciente con EM es dependiente del tipo de evolución de la enfermedad que en él se presente, la fase en que se encuentre y la respuesta que manifieste a los diferentes medicamentos. Los tres puntos anteriores en conjunto con los hechos de que las manifestaciones de la enfermedad son diferentes en cada país, además de que hay desconocimiento de la etiología y los factores activantes de la enfermedad, impiden el tener un patrón definido de tratamiento.

En todos los países donde EM se presenta, se llevan a cabo protocolos de investigación en donde se prueban diferentes medicamentos, a diferentes dosis de ellos, para conocer el beneficio que pueden proporcionar a los pacientes en esa zona en particular.

El tratamiento que se maneja en México comprende tres tipos de medicamentos: antiinflamatorios, inmunosupresores e inmunoneurorreguladores. Los antiinflamatorios más usados en los diferentes tipos de evolución de la enfermedad son esteroides, la dosis en que se administra es dependiente de la fase en que se encuentre el paciente, fase de crisis o de mantenimiento, y de su mejora después de la administración del medicamento asignada ésta por el criterio del doctor.

En la mayoría de los pacientes los corticoesteroides más empleados son la prednisona y la metilprednisolona. La prednisona es muy empleada para pacientes ambulatorios a los que se les administra en forma de bolos periódicos o en dosis diarias, se puede adquirir bajo el nombre de Meticortén, 200 mg diarios se considera la dosis superior límite y se recomienda se utilicen cantidades por debajo de ese valor, sin embargo, en fase de crisis puede ser necesario administrar esa cantidad e incluso un poco más, pero esa dosis sólo se mantiene durante el lapso necesario para que el paciente se estabilice nuevamente, después se disminuye la dosis hasta llegar a la que comúnmente se administra durante la fase de mantenimiento 5 a 10 mg al día. También se puede emplear la metilprednisolona pero es un poco más tóxica que la prednisona, se pueden administrar en fase de crisis hasta 500 mg cada ocho horas, siempre teniéndose en cuenta que al alcanzar 7gr administrados se pueden presentar los efectos secundarios. Tanto con la prednisona como con la metilprednisolona hay que tener muchos cuidados pues pueden producir gastritis, retención de líquidos y los efectos característicos de los corticoesteroides.

Dentro de los inmunosupresores se encuentra la ciclofosfamida. En el Departamento de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza se está analizando la conducta de la ciclofosfamida administrada de manera longitudinal, de manera continua. En forma práctica se administra ciclofosfamida en forma interrumpida, sólo por periodos, se cree que este fármaco puede acarrear beneficios de forma gradual por lo que se estudia su comportamiento en una serie de pacientes a los que en un periodo de tiempo prolongado, cuyo término es dependiente de los resultados que se obtengan, se les administrará ciclofosfamida y se valorará cualquier cambio benéfico o perjudicial para decidir un nuevo y mejor empleo de dicho fármaco.

Como inmunoneurorreguladores se encuentran los interferones, en México el que se aplica es el INF beta natural en los casos de EM exacerbación-remisión, las dosis en otros países varían alrededor de 9,000,000 unidades y nunca inferiores a 8,000,000 unidades por cada administración. En el Departamento de Neurología del Centro Médico La Raza está en desarrollo un protocolo sobre el

INF beta natural por el que se pretende probar la eficacia de éste y que una dosis de 9,000,000 unidades proporciona los mismos resultados que una dosis de 6,000,000 unidades. El protocolo es a dos años, su fecha de término se cumplirá en junio de 1996, posterior a esta fecha se tendrá un análisis detallado de los resultados. Si el resultado es que las dos dosis originan los mismos beneficios el costo del tratamiento se reducirá una tercera parte por paciente lo que brindaría la oportunidad, si se considera conveniente, a más pacientes de forma similar.

Hasta ahora se ha visto que el INF beta en dosis 9,000,000 unidades disminuye de un 30 a 35% la intensidad y la frecuencia de los ataques en pacientes con EM exacerbación-remisión. En algunos países ya se está probando el INF beta natural al administrárseles a pacientes con EM progresiva secundaria.

El costo del INF beta es muy elevado, más aún siendo natural. Las personas que lo reciben son personas incorporadas al sistema de asistencia pública, como el IMSS, y constituyen un grupo muy reducido, lo reciben de forma gratuita, personas que no pertenecen a estos sistemas difícilmente podrán adquirirlo por lo que se pretende evaluar las ventajas y desventajas que conlleva su administración y compararlo con otros medicamentos de más bajo costo para tomar la decisión de seguir aplicándolo o sustituirlo, además de que en un futuro debe estar en el mercado un medicamento que esté al alcance de mayor número de personas.

Efectos adversos en la administración de INF beta natural sólo se observan al inicio del tratamiento, hay irritación de la zona de aplicación y durante pocos días se presenta un síndrome gripal que comprende fiebre, inflamación y fatiga. A lo largo del tratamiento, dentro del protocolo, no se han observado efectos secundarios.

De entre las interferones recombinantes podemos hablar de Interferón beta (Laboratorios Serono), es un medicamento que sólo una privilegiada minoría puede adquirir porque su costo es muy elevado, cuenta con presentaciones de frascos con 3 000 000 unidades, suficiente para una sola aplicación, con un costo entre 600 y 700 pesos, si se considera que el tratamiento consiste en administrar diariamente 3 000 000 unidades durante un mes y después durante los siguientes 13 meses se aplica la misma dosis cada tercer día estamos hablando de cantidades fuera de las posibilidades de la mayoría de las personas de nuestro país. Existe el Interferón alfa recombinante conocido comercialmente como Roferón A, de Laboratorios ROCHE, es un medicamento más económico, cada aplicación tiene un costo de 150 pesos aproximadamente, pero si lo comparamos con el anterior nos damos cuenta de que es menos conveniente porque es tres veces más tóxico. Además, para obtener los mismos efectos terapéuticos del Interferón beta es necesario que se administre una dosis triple de Interferón alfa. Por lo anterior, es más común el uso de corticoesteroides en la gran mayoría de las personas afectadas por Esclerosis Múltiple.

De manera paralela a la administración de medicamentos enfocados a la regulación del sistema inmune se debe involucrar al paciente en terapias que atiendan su fisiología y fisiatría, ello se logra con la agrupación de profesionistas como lo son neurólogos, psiquiatras, químicos, etc., asociados para brindar además de sus servicios profesionales a los pacientes, información a toda las personas interesadas en EM, con esta última finalidad, apoyo informativo y moral además de cuando es posible ayuda material, se han creado asociaciones de diferentes tamaños entre las que podemos

mencionar a la EMAC (Esclerosis Múltiple Asociación Civil), que tiene la representatividad en la red internacional de Esclerosis Múltiple, y a las que puede acudir cualquier persona ya sea para obtener algún beneficio o para brindarlo (61,62).

Cuadro 14. INMUNOTERAPIAS ESPECIFICAS EN ESTUDIO

1. Inyección o alimentación de análogos sintéticos de PBM o proteína proteolítica para inducir tolerancia a antígenos específicos.
2. Células T cooperadoras específicas de PBM o proteína proteolítica inactivas.
3. Péptidos receptores en células T de células efectoras específicas de PBM o proteína proteolítica.
4. Linfocitos T supresores específicos para PBM o proteína proteolítica, obtenidos de sangre o LCR para mantener la tolerancia al antígeno o idiotipo.
5. Anticuerpos monoclonales para:
 - a) Poblaciones de células T (CD3, CD4)
 - b) Macrófagos
 - c) Receptores de células T (RCT)
 - d) Citocinas
 - e) Receptores de citocinas
 - f) Moléculas de adhesión
 - g) Moléculas de clase II del CMHPara bloquear la reacción o inducir supresión a largo plazo.
6. Péptidos bloqueadores de antígeno.
7. Citocinas (TGF-B, IL 4, IL 10)
8. Análogos y antagonistas del receptor de citocinas.
9. INF B
10. Complejos peptídicos clase II de CMH
11. Tolerancia periférica:
 - a) Modulación superantigénica
 - b) Péptidos solubles
 - c) Péptidos ligados a liposomas
12. Tolerancia oral.
13. Conjugados peptídicos anti-IgD
14. Vías de trasducción de bloqueo de la señal de cinasas y fosfatasas.
15. Nuevos fármacos inmunosupresores:
 - a) FK 506
 - b) Rapamicina
 - c) Acido micofenólico
 - d) Bredinina
 - e) Desoxipergualina

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunes son un misterio para el hombre, sólo puede controlar unas cuantas pero para otras no encuentra respuesta aún. El punto a solucionar de manera inmediata es el de controlar los efectos que desencadena la respuesta irregular del sistema inmune (inflamación, lesión tisular, etc.), a la par se investigan los puntos clave en la falla de dicho sistema para llegar a desarrollar más que un tratamiento de control un tratamiento de profilaxis. Esta meta se antoja lejana si se considera que en enfermedades como Esclerosis Múltiple no se conoce el elemento que desencadena la respuesta errónea, se sospecha es un virus pero no hay la certeza. En la etiología de la Esclerosis Múltiple se han propuesto factores predisponentes que el hombre no puede controlar como lo son el clima y la latitud, y factores de los que es necesario determinar la forma e intensidad de su influencia en el sistema inmune para poder modificarla, de ser posible bloquearla, a favor del ser humano (sustancias químicas en concentraciones elevadas, condiciones hormonales, factores genéticos).

No todo es pesimismo, cierto es que no se tiene una base clara para el entendimiento de la enfermedad pero también es cierto que existen adelantos técnicos y modelos animales experimentales como ratones con Encefalitis Alérgica Experimental que nos facilitan la investigación. El diagnóstico temprano ahora es factible gracias a las imágenes por resonancia magnética que día con día nos proporcionan resultados más certeros, es una gran ventaja pues se puede determinar la enfermedad en los pacientes antes de que sufran daños físicos muy severos y se les puede mantener en un estado estable bajo el tratamiento adecuado.

Ante todos los logros obtenidos en el ámbito científico, respecto al tema que nos ocupa, debe sobresalir el interés de un buen número de profesionistas, en diferentes ramas de la Biología, por el estudio de la Esclerosis Múltiple ya que esta enfermedad solicita la interacción de médicos generales, en la mayoría de los casos ellos son los que tienen el primer contacto con el paciente, oftalmólogos, químicos, especialistas como neurólogos, fisiólogos, psiquiatras, radiólogos, fisioterapeutas, todos ellos se involucran en el estudio del caso de cada paciente.

En los diferentes países donde Esclerosis Múltiple se presenta, existen asociaciones que buscan brindar apoyo médico y moral a las personas que padecen la enfermedad y a toda persona que está cerca de ellos, de tal suerte que existe la Red Internacional de Esclerosis Múltiple cuya representatividad en México la tiene el grupo EMAC. Estas asociaciones están conformadas por profesionistas que trabajan sobre el tema para lograr establecer los principios biológicos de la enfermedad, su comportamiento, localización geográfica, factores activantes, grado de incremento (número de casos y tipo de evolución de la enfermedad en cada zona), y tratamiento para contrarrestar los síntomas y, cuando menos, frenar la evolución. También participan personas voluntarias que en su mayoría, si no es que todas, son pacientes con la enfermedad que están en condiciones de colaborar con el grupo, o bien, familiares y amigos de ellos.

Como ya hemos mencionado México no es la excepción y cuenta con instituciones como el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y el Centro Médico Nacional La Raza, así como algunas asociaciones civiles de gran tamaño o tamaño medio que buscan un fin común: mejorar las

condiciones de vida de seres humanos que padecen una enfermedad que es, hasta cierto punto, inexplicable para la ciencia, y en los próximos años lograr disminuir y eliminar el incremento en el número de casos. Para ello las agrupaciones trabajan en conjunto, como ejemplo podemos mencionar un estudio realizado por el Centro Médico Nacional La Raza sobre la epidemiología de Esclerosis Múltiple en México, sus resultados se publicarán próximamente, uno de los puntos que en él se establecen es el tipo de evolución de la enfermedad más frecuente en México, esto comparado con otros países del mundo en donde Esclerosis Múltiple es endémica. Ese estudio no se lograría si las instituciones no se comunicaran.

Aunque existen instituciones en donde se concentran casos de Esclerosis Múltiple de toda la república, habrá casos de los que nunca tengan conocimiento teniendo como causa el que se diagnostica que el paciente padece una enfermedad similar a Esclerosis Múltiple, diagnóstico erróneo, el paciente no está afiliado a ninguna institución de salud pública (IMSS, ISSSTE, etc.), y no cuenta con los recursos económicos para que se le practiquen los estudios pertinentes o simplemente la distancia hasta la institución indicada es muy grande y no tiene las facilidades para trasladarse hasta ella, los ataques son aislados y de baja intensidad, un médico particular lo atiende, la institución no tiene la capacidad para atender a todos los pacientes por falta de personal capacitado y de recursos económicos. Todo estos puntos conllevan a tener una imagen subreal de la enfermedad en el país de lo que se deriva la necesidad de contar con asociaciones establecidas, en un principio en estados localizados estratégicamente en el aspecto geográfico y económico y posteriormente en cada estado, las cuales tengan el apoyo de un centro de investigación médica, de un grupo de profesionistas en las disciplinas que ya se han mencionado y de un grupo de voluntarios que propaguen información sobre la enfermedad que nos ocupa: Esclerosis Múltiple.

Hablando de forma más particular, el Estado de Querétaro cuenta con las características necesarias para la formación de un grupo de trabajo sobre Esclerosis Múltiple porque es un estado del centro al que la mayoría de las personas de esta zona tienen facilidad de llegar, su desarrollo económico es superior al de otros estados, es uno de los estados a los que el gobierno del país apoya más abiertamente. Además de que en Querétaro existen personas muy interesadas en el estudio de la Esclerosis Múltiple como lo es la Dra. Guadalupe Saldívar quien tiene a su cargo a catorce pacientes y realiza un trabajo enfocado a la patología de la Esclerosis Múltiple. Hay un grupo de apoyo a pacientes en donde, de manera periódica, ellos se reúnen para recibir información sobre su enfermedad y compartir sus experiencias, al igual que ellos hay más personas que pueden participar brindando el tratamiento y terapia física y moral que les son necesarias al paciente y a sus familiares. Estamos a buen tiempo de congregar a todas esas personas para trabajar en grupo buscando apoyo en instituciones y personas con años de experiencia en el tema.

En el terreno de la investigación diremos que en la Universidad Autónoma de Querétaro, más específicamente en la Facultad de Química, hay personas trabajando con el propósito de lograr que en Querétaro se realicen los estudios de tipificación de HLA, al lograrse, nuestros intereses se benefician porque con su ayuda se puede lograr determinar qué haplotipos son determinantes para el desarrollo de Esclerosis Múltiple en el estado y poblaciones aledañas, posterior a esto se facilitaría el diagnóstico en personas que habitan esa zona. Además existe el proyecto de formar en la ciudad un centro de investigación, en donde naturalmente habrá espacio para el aspecto médico y químico facilitándose el estudio de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas, estructuras en la superficie de

células y en anticuerpos que participan en la respuesta inmune, por mencionar algunos aspectos a investigar.

Lo ideal es crear una estructura cuya base esté conformada por personas entusiastas con conocimientos, que no tengan miedo al esfuerzo y que levanten el ánimo de más personas a participar para que difundan la información, con la que se cuenta hasta el momento acerca de Esclerosis Múltiple, a personas que tienen el primer contacto con los pacientes para que faciliten el llegar a un diagnóstico certero en menos tiempo que el que se emplea actualmente ahorrando sufrimiento y dinero al paciente logrando disminuir sus preocupaciones y por lo tanto también se disminuirá la probabilidad de que su salud empeore.

Es una propuesta ambiciosa que a muchos en el primer instante les parece no realizable, pero al llevar a cabo la recopilación de datos para este trabajo, tuve la oportunidad de conocer a personas dispuestas a ayudar y quienes me hacen pensar que aunque es difícil lograrlo, el primer punto es plantear de manera realista los pasos a seguir considerando la dimensión y tiempo apropiados para llevarla a feliz término.

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez CE, Boimorto PR, Fernández PL. Introducción a la Inmunología Clínica. *Medicine (México)*, 1992 Nov; 304,52.
2. Bellanti JA. Inmunología. *Interamericana: México*, 1986; 1-16.
3. Barret JT. Inmunología Médica. 5a. ed. Interamericana McGraw-Hill: México, 1990; 3-23,365-371.
4. Bach JF. Inmunología. 1a. ed. Limusa: México, 1984; 11-14.
5. Ortiz OL. Inmunología. 1a. ed. Interamericana: México, 1987; 1-6.
6. Janeway ChA. How the immune system recognizes invaders. *Scientific American* 1993 Sep; 269(3): 41-7.
7. Nossal GJV. Life, death and the immune system. *Scientific American* 1993 Sep; 269(3):21-30.
8. Steiman L. Autoimmune disease. *Scientific American* 1993 Sep; 269(3):75-83.
9. Roitt MI. Inmunología fundamentos. 7a. ed. Médica Panamericana: Madrid, 1994.
10. Margni RA. Inmunología e Inmunoquímica. 3a. ed. Panamericana: Buenos Aires, 1982; 70-129, 302-4.
11. Gómez CE, Fernández PL, Marco CF. Interacciones celulares en la respuesta inmune y su importancia en la clínica. *Medicine (México)*, Nov 1992; 3062-70.
12. Oksenberg JR. Factores genéticos de la Esclerosis Múltiple. *JAMA* 1994; 2(4):47-55.
13. Fundenberg HH. Inmunología básica y clínica. 5a. ed. El Manual Moderno: México, 1985; 1-12, 152-88, 671-5.
14. Guyton CA. Anatomía y Fisiología del sistema nervioso. 2a. ed. Panamericana: México, 1994; 10, 21.
15. Snell RS. Neuroanatomía clínica. 2a. ed. Médica Panamericana: Buenos Aires, 1995; 1, 44-6, 50, 53, 57, 59, 62, 66, 73-8, 82, 83.
16. Barr ML, Kiernan JA. El sistema nervioso humano. 5a. ed. HARLA: México, 1988; 19-34.
17. Murray RK, Mayes RP. Bioquímica de Harper. 12a. ed. El Manual Moderno: México, 1992; 460.
18. Wyngarden JB, Smith HLL. Tratado de Medicina Interna. 19a. de. Interamericana McGrawHill: México 1994; 2557-63.
19. Waksman BH. Clinical aspects of Immunology. 5a. de. Blackwell Scientific Publications: Boston, 1993; 2153-71.
20. Masucci RV. Multiple Sclerosis. *Postgraduate Medicine* 1986 Jun; 79(8):217-32.
21. Esclerosis Múltiple (editorial). *INNN* 1994 Sep-Dic; 9(3):160-1.
22. Minden SL. Affective disorders in U.S. *Archives of Neurology* 1990 Jan; 47:98-103.
23. Mendell MD, Gerald L. Principles and practice of infectious diseases. 3a. ed. Churchill Livingstone 1990; 772-5.
24. Chapel, Heaney. Inmunología clínica. El Manual Moderno: México, 1992; 1285-88.
25. Skegg DCG. Multiple Sclerosis: nature or nurture?. *BMJ* 1991; 302:247-8.
26. Zane GH. Multiple Sclerosis solvents and pets. *Archive of Neurology* 1990; 47:128.
27. Ransohoff RM. Astrocyte expression of mayor histocompatibility complex gene products in Multiple Sclerosis, brain tissue obtained by stereotactic biopsy. *Archive of Neurology* 1991 Dec; 48:1244-5.
28. Gorodezky C, Nájera R, Rangel BE, Castro LE, Flores J, Velázquez G. Immunogenetic profile of Multiple Sclerosis in mexicans. *Human Immunology* 1986; 16:364-74.
29. González O, Sotelo J. Is the frequen y of Multiple Sclerosis increasing in Mexico?. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatri* 1995; 59:520-30.
30. Barroso RSN. Esclerosis Múltiple (EM) análisis clínico. *Revista Médica del IMSS (México)* 1991 Sep-Dic; 29(5-6):309-15.
31. Kindwall PE, McQuillen PM, Khatri RO, Gruchow HW. Treatment of Multiple Sclerosis with hiperbaric oxygen. *Archives of Neurology* 1991 Feb; 48:195-9.
32. Stites PD. Basic and clinical Immunology. *Appleton and Lange*, 1994; 508-11.
33. Teide. *Diccionario Médico*. 5a. de. Barcelona 1980; 10,346,978,1056.
34. McGrawHill. *Diccionario enciclopédico de las ciencias médicas*. 1a. ed. en español. México, 1994; 417, 516,950,960-1.
35. Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Miller R, Rudick RA. The clinical course of Multiple Sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Archives of Neurology* 1990 Jul; 47:738.

36. Khoury JS. K light chains in spinal fluid for diagnosing Multiple Sclerosis. *JAMA* 1994; 272(3).
37. Izquierdo PS, Vázquez SS. Diagnóstico inmunológico de Esclerosis Múltiple. *INNN Arch* 1992; 7(2): 59.
38. Capra R, Mattioli F, Marciano N, Vignolo LA, Bettinzioli M, Airo P, Cattaneo R. Significantly higher levels of soluble interleukin 2 in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis compared with healthy subjects. *Archives of Neurology* 1990 Mar; 47:254.
39. McDonald WI. Multiple Sclerosis: diagnostic optimism. *BMJ* 1992 May; 304:1260.
40. Mushlin AI, Detsky AS, Phelps ChE, O'Connor PW, Kidd DK, Kucharczyk W. The accuracy of magnetic resonance imaging in patients with suspected Multiple Sclerosis. *JAMA* 1993 Jun; 269(24): 3146-51.
41. Salgado DG, Medina MT, Zenteno MA, Sotelo J. Multiple Sclerosis in mexican mestizos; distribution of lesions by magnetic resonance imaging. *Neuroscience year Y* 1992; 1:89-93.
42. Bever CT, Young D, Anderson PA, Krumholz A, Conway K, Leslie J, et al. The effects of 4-aminopyridine in Multiple Sclerosis patients: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, concentration-controlled, crossover trial. *Neurology* 1994;44:1054-59.
43. Luther RN. Guía profesional de medicamentos. 2a. ed. El Manual Moderno: México, 1987; 650,651, 535,537,474-77.
44. Mattson C, Petrie M, Srivastava DK, McDermott, U. Multiple Sclerosis sexual dysfunction and its response to medications. *Archives of Neurology* 1995 Sep; 52:862.
45. Polman CHH, Netelenbos IG, Teule JJ, Koetsier JC. A commentary on steroid treatment in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 1991 Oct; 48:1011.
46. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporina: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 44:413-19.
47. Milanese C, Eoli M, Salmaggi A. A double blind study on azathioprine efficacy in Multiple Sclerosis Final report, *Journal Neurology* 1993; 240(5):295-8.
48. Vargas AG, Granados AJ, Alcocer VJ. Actualidades terapéuticas. Inmunoterapia en enfermedades autoinmunes. *Revista Mexicana de Reumatología* 1993; 8(6):242-50.
49. Jacobs L. A brief history of the use of interferons as treatment of Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 1994 Dec;51:1245-51.
50. McDonald WI. New treatments for Multiple Sclerosis. *BMJ* 1995 Feb; 310:345-6.
51. Nightingale SL. New Multiple Sclerosis product licensed. *JAMA* 1993 Oct; 170(14):1672.
52. Cotton P. Options for Multiple Sclerosis Therapy. *JAMA* 1994 Nov; 272(18):1393.
53. Lindser JW, Hodgkinson S, Mehta R, Siegel RC, Mitchael DJ, Lim M, et al. Phase I clinical trial of chimeric monoclonal anti-CD4 antibody in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1994; 44:413-19.
54. Zhang J. MHC restricted depletion of human myelin basic protein-reactive T cells by cell vaccination. *Science* 1993; 261(1):451.
55. Aisen LK, Holzer M, Rosen M, Dietz M, McDowell F. Glutethimide treatment of disabling action tremor in patients with Multiple Sclerosis and traumatic brain injury. *Archives of Neurology* 1991 May; 48:513-5.
56. Kotte FJ, Lehmann JF. *Medicina Física y Rehabilitación*. Panamericana: Madrid, 1993; 388,395-7, 405-9.
57. Brostoff J. *Inmunología clínica*. Mosby/Doyma Libros: México, 1994; 4.1-4.11.
58. Robinson A. Finding the genes of neurology and psychiatric illness; variations on a theme. *Canadian Medical Association Journal* 1993 Nov; 1285-8.
59. Kinnunen E. Viral antibodies in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 1990 Jul; 47:743.
60. Hewerb. Multiple Sclerosis: therapeutic pessimism. *BMJ* 1992 May; 304:1260.
61. Fernández Salinas Juan José, Neurocirujano. (Entrevista personal).
62. Barroso Rodríguez Noé Saúl, Dr. (Entrevista personal). Jefe del Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.