



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**El Reibergrama en el Análisis del
Líquido Cefalorraquídeo y el Diagnóstico
de Esclerosis Múltiple**

D^a. Inés María Luna Calcaño

2014

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA



PROGRAMA DE DOCTORADO:

“CIENCIAS CLÍNICAS EN MEDICINA”

TESIS DOCTORAL:

**EL REIBERGRAMA EN EL ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
Y EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por:

Inés María Luna Calcaño

Director:

Juan José Gomariz García

Tutor Académico:

Joaquín García- Estañ López

Murcia, 2014

“La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda”

Voltaire

*En memoria del **Dr. Marcelino Luna Luna***

Abogado, Juez y padre ejemplar

A mi esposo, Juan Francisco Peña

A mi hija, Marcela

Los motores que me impulsan a continuar.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Ramona Calcaño y a mi segundo padre Emilio Ramírez por su motivación constante y su amor incondicional.

A mis hermanas Flavia y María Luisa, a mis sobrinos y a mis tías por el apoyo, las muestras de cariño y el amor desinteresado.

A mis amigos Luis Rodríguez y María del Carmen Gómez, por mostrarme siempre el lado bueno de las cosas, por la amistad sincera y el apoyo incondicional.

A mi Jefe de Unidad Docente, Ignacio Anza Aguirrezabala, por su colaboración y ayuda desde el apoyo a mi idea de realizar el doctorado, con la propuesta de posibles doctores directores, hasta el análisis estadístico y la revisión crítica contributiva a este proyecto.

Al Dr. Juan José Gomariz García, mi director de tesis, por la motivación constante, las ideas al proyecto, el planteamiento del cronograma para la organización, la revisión y monitorización del proyecto de inicio a fin con esa empatía distintiva.

Al Dr. Joaquín García Estañ, mi tutor académico por facilitarme el recorrido y habilitar los canales necesarios para el desarrollo de este proyecto.

A mi tutor Constantino Fernández Carbajal, por facilitarme oportunidad y ocasión dentro del desarrollo de mi residencia para la elaboración de este proyecto de investigación.

Al Profesor Dr. Hansoto Reiber, Neuroquímico de la Universidad de Gottingen Alemania y creador del Reibergrama, por el envío de artículos científicos y la disposición a contestar cordialmente mis interrogantes sobre este tema.

Al Dr. Werner Albaum, de Albaum IT- Solutions, Alemania, por facilitarme el software para la construcción de los Reibergramas.

A la Directora Gerente del Área III de Salud, Dra. Catalina Lorenzo Gabarrón, por autorizar la realización de este proyecto de investigación en el Hospital Universitario Rafael Méndez.

A las Dras. María Carmen Gallego, Jefa de equipo, y Aghata Ibañez, Facultativo especialista adjunto, por facilitar la información necesaria desde el Laboratorio Clínico.

Al Dr. Enrique Mené Fenor, Jefe de Medicina Interna, por permitir la realización del proyecto y canalizar las vías de acceso a la información.

Al Dr. Antonio Candelieri Merlino, Jefe de Sección de Neurología por apoyar el proyecto.

Al Dr. Heriberto Rodríguez Hilario, Facultativo especialista adjunto de Neurología por las orientaciones y el trato deferente.

A la Dra. Carmen Rufete, encargada de Archivo por facilitarme la tarea de la revisión de las historias clínicas de los pacientes del proyecto, y a todo su personal por ayudarme.

Al Profesor Jose Juan López, Matemático de la Universidad de Murcia, por su colaboración y comentarios al análisis estadístico.

Al Doctor Enrique Arrieta y a la Dra. Mari Carmen Martínez Altarriba por su cordial disposición a revisar el contenido y aportarme sus comentarios.

PUBLICACIONES DE ESTA TESIS DOCTORAL

FRUTO DE ESTA TESIS DOCTORAL SE HAN ENVIADO LOS SIGUIENTES TRABAJOS A CONGRESOS ASI COMO PUBLICACIONES A REVISTAS:

- 1.- **Epidemiología de la esclerosis múltiple en una serie de casos.** 23 Congreso Andaluz de Medicina Familiar y Comunitaria SAMFYC Almería Noviembre 2014.
- 2.- **Bioinformática en el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.** 23 Congreso Andaluz de Medicina Familiar y Comunitaria SAMFYC Almería, Noviembre 2014.
- 3.- **El Reibergrama en el estudio del líquido cefalorraquídeo y el diagnóstico de esclerosis múltiple.** Revista Española de Esclerosis Múltiple.
- 4.- **El síntoma inicial en la esclerosis múltiple: La contribución “a ciegas” del médico de atención primaria al diagnóstico especializado.** 36 Congreso Nacional SEMERGEN, Octubre 2014. Bilbao.
- 5.- **Bioinformática en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.** 36 Congreso Nacional SEMERGEN, Octubre 2014. Bilbao.
- 6.- **El Reibergrama Vs. Bandas Oligoclonales en el diagnóstico de esclerosis múltiple.** 36 Congreso Nacional SEMERGEN, Octubre 2014. Bilbao.
- 7.- **El Reibergrama en el diagnóstico de esclerosis múltiple.** Reunión anual Sociedad Española de Neurología (SEN), Valencia, Noviembre 2014.
- 8.- **El Reibergrama en el diagnóstico de esclerosis múltiple.** 35 Congreso Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Murcia, Noviembre 2014.

ABREVIATURAS

EM: Esclerosis Múltiple

EMCD: Esclerosis múltiple clínicamente definida

PL: punción lumbar

SNC: Sistema nervioso central

EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente

LCR: líquido cefalorraquídeo

BOC: bandas oligoclonales

IgG : inmunoglobulina G

IgA : inmunoglobulina A

IgM : inmunoglobulina M

SCA : síndrome clínico aislado

QIgG : cociente IgG LCR-suero

QAlb : cociente albúmina LCR-suero

RMN : resonancia magnética nuclear

EMPP : esclerosis múltiple primaria progresiva

EMSP : esclerosis múltiple secundaria progresiva

EAE: encefalomiелitis alérgica experimental

IFN : interferon

IL : interleucina

ECA : enzima convertidora de angiotensina

BSL: barrera sangre líquido cefalorraquídeo

CPA: células presentadoras de antígenos

BHE: barrera hematoencefálica

AC : anticuerpos

MHC: complejo principal de histocompatibilidad

TNF : factor de necrosis tumoral

DC : células dendríticas

VEB : virus Epstein Barr

HHV-6 : virus herpes humano 6

HERV: retrovirus humano endógeno

IL-12 : interleucina 12

NO : neuritis óptica

NOIA : neuropatía óptica isquémica anterior

OIN : oftalmoplejía internuclear

IEF : isoelectroenfoque

EDSS : escala expandida del estado de discapacidad

FS : escala funcional

HLA : antígeno del leucocito humano

EMD : esclerosis múltiple definida

FIlg: fracción intratecal de IgG

EAD/ADEM : encefalomiелitis aguda diseminada

ECB : esclerosis concéntrica de Baló

NAA : n- acetyl aspartato

LES : lupus eritematoso sintémico

MTP : metilprednisolona

APP : proteína precursora de amiloide

T reg : células T reguladoras

CLIPPERS: inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
PUBLICACIONES DE ESTA TESIS DOCTORAL.....	7
ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Generalidades.....	16
1.2. La placa de desmielinización.....	17
1.3. Daño axonal.....	18
1.4. Remielinización.....	19
1.5. Epidemiología	21
1.5.1. Distribución geográfica y racial	21
1.5.2. Estudios sobre población de migrantes	23
1.5.3. “Epidemias” y casos agrupados de esclerosis múltiple.....	23
1.5.4. Edad de inicio.....	24
1.5.5. Distribución por sexos	24
1.5.6. Mortalidad.....	25
1.5.7. Susceptibilidad genética	25
1.5.8. Casos familiares de esclerosis múltiple.....	25
1.5.9. Genes candidatos	27
1.6. Factores etiológicos y etiopatogénicos en EM	28
1.6.1. La inmunidad de la enfermedad inflamatoria.....	28
1.6.2. Patogenia de la desmielinización y el daño tisular	34
1.6.3. Factores ambientales	35
1.7. Signos y síntomas clínicos en la EM.....	40
1.8.1. Afectación visual	43
1.8.2. Afectación de otros pares craneales.....	44
1.8.3. Afectación de las vías sensitivas.....	45
1.8.4. Afectación de las vías motoras.....	46
1.8.5. Afectación de las vías cerebelosas.	47
1.8.6. Afectación cognitiva	47
1.8.7. Afectación esfinteriana y sexual	48
1.8.8. Trastornos afectivos	50
1.8.9. Otros síntomas característicos	50

1.9. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple	52
1.9.1. Esclerosis Múltiple R-R: pérdida de función y brote:	53
1.9.2. Esclerosis Múltiple R-R: recuperación de la función y remisión:	55
1.10. Explicación fisiológica de los síntomas clínicos	56
1.10.1. Conducción lenta:.....	56
1.10.2 El fenómeno de Pulfrich:.....	56
1.10.3. Conducción de pares de impulsos.	57
1.10.4. Fenómeno de Uhthoff	57
1.10.5. Fatiga.....	58
1.10.6. Hiperexcitabilidad y fenómenos positivos	58
1.10.7. Dolor.....	59
1.11. Formas progresivas: pérdida permanente de la función.....	60
1.12. Diagnóstico	61
1.12.1. Criterios diagnósticos	61
1.13. El LCR y su importancia en el diagnóstico	64
1.13.1. Generalidades	64
1.13.2. Síntesis intratecal de inmunoglobulinas	66
1.13.3. Cuantificación	66
1.13.4. BOC: la medida cualitativa de la secreción intratecal:	67
1.13.5. Determinación de BOC de IgG	69
1.13.6. Sensibilidad y especificidad de las BOC	70
1.13.7. La IgA y la IgM	73
1.13.8. Ausencia de BOC en pacientes con EM	75
1.13.9. Secreción intratecal: relación con la patogénesis de la EM.....	76
1.14. El Reibergrama.....	77
1.15. Índice de Link:	82
1.16. La RMN en la clínica de esclerosis múltiple (EM)	84
1.16.1. Generalidades	84
1.16.2. Criterios diagnósticos de EM basados en RMN	84
1.16.3. La RMN en el diagnóstico del síndrome clínico aislado (SCA).....	85
1.16.4. La RMN en Esclerosis Múltiple (EM) clásica	87
1.16.5. La RMN en esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).....	88
1.16.6. RMN y formas atípicas de Esclerosis Múltiple (EM).....	90
1.16.7. Valor pronóstico de la RMN en EM	91
1.17. Potenciales Evocados y EM	94

1.18. Diagnóstico diferencial en EM.....	95
1.19. Enfermedades que causan afectación multifocal del SNC.....	97
1.19.1. Síndromes aislados o monosintomáticos.....	106
1.19.2. Afectación Medular:.....	106
1.19.3. Afectación visual	107
1.20. Pronóstico	109
1.21. Tratamiento.....	110
1.21.1. Tratamiento del brote	110
1.21.2. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad	111
II. OBJETIVOS:.....	114
2.1. Contexto y sentido del estudio	114
2.2. Hipótesis.....	122
2.3. Objetivo General:.....	123
2.4. Objetivos específicos:.....	123
III. SUJETOS Y MÉTODO.....	124
3.1. Diseño del estudio	124
3.2. Sujetos.....	126
3.2.1. Criterios de inclusión	126
3.2.2. Criterios de exclusión	126
3.3. Método	127
3.3.1. Selección de informes:.....	127
3.3.2. Parámetros de estudio	127
3.3.3 Protocolo de recogida de los datos clínicos	127
3.3.4. Procesamiento de la información.....	128
3.3.5. Análisis estadístico	129
3.3.6. Confidencialidad del estudio.....	132
3.3.7. Conflictos de intereses:	132
VI. RESULTADOS	137
4.1. Análisis descriptivo	137
4.2. Análisis bivariante.....	144
4.3. Análisis multivariante:.....	153
V.DISCUSIÓN	161
VI. CONCLUSIONES	169
VII. ANEXO I: Ejemplos de Reibergramas de la serie.	170
VIII. ANEXO II. EDSS: ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD	210

IX: ANEXO III. CRITERIOS DE BARKHOF.....	216
X. ANEXO IV: Tabla de datos del LCR de los pacientes de la serie:	217
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	219

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple es una patología prevalente en el mundo, y en concreto en España se estima en aumento en las últimas décadas junto a Italia, como países de la Europa Mediterránea, en el marco de regiones de riesgo elevado, pese a que anteriormente se consideraban de riesgo medio (Sellner et al, 2011) (7).

Los estudios realizados en España a partir de los años noventa mostraron resultados de prevalencia e incidencia que situaban el país en un riesgo mayor de EM (Bufill et al 1995) (9). Se estima una prevalencia en España en torno a 80-100 casos por 100.000 habitantes (Fernández et al, 1994) (8).

No disponemos de ninguna prueba definitiva para el diagnóstico de la enfermedad, y en concreto el análisis del LCR junto a la RMN son las pruebas que más contribuyen al esclarecimiento entre un síndrome clínico aislado (SCA) ó una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD). Sin embargo con relación al análisis del LCR- recientemente introducido en los nuevos criterios de McDonald 2010 (Polman et al, 2011) (71), existe una importante brecha en el conocimiento para la caracterización de pacientes con EM que presentan bandas oligoclonales negativas , publicándose hipótesis que las relacionan en algunos estudios con un curso benigno de la enfermedad (Zeman et al, 1996) (113), otros estudios relacionan este hecho con alelos genéticos específicos (Inger-Lise Mero et al 2013) (72), pero ninguno en concreto esclarece la no evidencia de síntesis intratecal de IgG, por éste método cualitativo, dejando al clínico sin este recurso complementario al diagnóstico .

En la literatura la frecuencia de BOC en EM varía desde un 56-97% dependiendo del método empleado y de la población estudiada (Pirttila et al, 1995) (73), y aunque su presencia no es constante, su ausencia no es común y muchos autores han recomendado una revisión diagnóstica exhaustiva de los casos en los cuales las BOC resulten negativas (Thompson et al, 1995) (74).

Recomendaciones científicas establecen que para confirmar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, el estudio cualitativo (BOC) debe complementarse con los análisis cuantitativos de inmunoglobulinas, específicos y con buena calidad metodológica (Martínez et al 2002) (136).

Entendiendo que esta síntesis intratecal de inmunoglobulinas, específicamente de IgG es criterio diagnóstico de EM en LCR (Wilderman et al, 2010) (75) nos centraremos en este estudio, en la correlación del diagnóstico clínico de esclerosis múltiple con pruebas diagnósticas de orden cuantitativo, como son el Reibergrama y el Índice de Link, además del ya mencionado análisis cualitativo con BOC, en la determinación de síntesis intratecal de IgG, y posteriormente comparar los resultados del LCR con los hallazgos obtenidos por resonancia magnética nuclear (RMN), en los referidos pacientes.

1.1. Generalidades

La esclerosis múltiple (EM) se define clásicamente como una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) de carácter disimmune, que ocasiona principalmente desmielinización, aunque también daño axonal en un grado variable (Cook et al, 2006) (2).

Es el trastorno inflamatorio más común del Sistema Nervioso Central (SNC) y la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad crónica de inicio en edades tempranas de la vida y con un curso clínico variable. Generalmente se manifiesta por un inicio en brotes caracterizados por signos clínicos de disfunción neurológica de diversa localización: trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y otros. Los pacientes presentan una recuperación total o parcial entre los ataques. Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los éstos, evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica progresiva con o sin brotes añadidos. Un pequeño porcentaje de los pacientes puede presentar un cuadro progresivo desde el inicio de la enfermedad. A lo largo de su evolución, la EM produce un grado creciente de discapacidad con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes, estimándose que la mitad de los pacientes abandonan su trabajo al cabo de 10 años del diagnóstico. Incluso en fases iniciales la enfermedad tiene un impacto importante en los pacientes, afectando a

su estado de ánimo y limitando su capacidad profesional y sus relaciones sociales y familiares (Olascoaga et al 2010) (1).

Desde el punto de vista anatómo-patológico el hallazgo más característico es la placa de desmielinización, descrita hace más de 160 años, y de la que nos ocuparemos a continuación. También abordaremos el daño de los axones y los fenómenos de remielinización (Ferguson y col, 1997) (3).

1.2. La placa de desmielinización.

El hallazgo anatómo patológico más característico en la EM es la presencia de múltiples focos o placas de desmielinización, que se distribuyen a lo largo de todo el SNC con predilección por los nervios ópticos, el tronco del encéfalo, el cerebelo, la sustancia blanca periventricular y la médula espinal. Estas áreas focales de destrucción de la mielina se producen en un contexto de reacción inflamatoria protagonizada principalmente por los macrófagos y los linfocitos T.

Puede distinguirse entre placas activas o inactivas de desmielinización. La presencia de una intensa infiltración de la placa por parte de macrófagos activados conteniendo fragmentos de mielina (resultado de la fagocitosis de la misma) caracteriza a las placas activas. Por el contrario, las placas inactivas son placas hipocelulares más o menos circunscritas, en las que no existen signos de fragmentación activa de la mielina. En estas placas crónicas inactivas encontramos intensa gliosis y marcada reducción de la densidad axonal. También los oligodendrocitos son muy escasos o están ausentes (Trapp y col. 1998) (4).

Por otro lado, los estudios anatomopatológicos llevados a cabo en la última década, realizados casi exclusivamente sobre lesiones desmielinizantes activas, han mostrado la presencia de un patrón heterogéneo de desmielinización. Esta heterogeneidad se ha encontrado entre lesiones de diferentes pacientes, mientras que las placas activas dentro del mismo paciente son bastante similares. Se habla, así, de cuatro patrones:

I. Desmielinización asociada a macrófagos.

II. Desmielinización asociada a macrófagos con depósito local de inmunoglobulinas y activación del complemento (desmielinización mediada por anticuerpos).

III. Desmielinización con alteración primaria de los procesos distales de los oligodendrocitos y apoptosis de los mismos (desmielinización asociada a oligodendropatía).

IV. Degeneración primaria de los oligodendrocitos en la sustancia blanca periplaca con destrucción secundaria de la mielina (Ferguson y col 1997)(3).

1.3. Daño axonal

Aunque estudiada por todos como una enfermedad que causa esencialmente desmielinización con preservación relativa de los axones, ya las descripciones histológicas llevadas a cabo por Charcot (192) describían la presencia de degeneración axonal en las lesiones de EM (Trapp y col 1998) (4).

La densidad axonal está disminuída en la mayoría de las placas de EM y se preconiza que dicha reducción tiene lugar en dos fases:

(a) Fase de daño axonal agudo.

Puede ocurrir durante la desmielinización activa y, por tanto, puede observarse ya en estadios precoces de la enfermedad. Ferguson y col. (3) observaron, a través de la determinación de la proteína precursora de amiloide (APP) (marcador de daño axonal precoz), la presencia de un extenso daño axonal a todo lo largo de las placas agudas y en los márgenes de las placas crónicas activas. Además de su localización próxima a las áreas de inflamación, desmielinización e infiltración por macrófagos, lo que sugiere que existe una relación entre daño axonal e inflamación.

Los trabajos posteriores de Trapp y col. (4) volvieron a señalar esta asociación, al demostrar la presencia de transección axonal en las placas agudas y crónicas activas.

(b) Fase de daño axonal crónico.

La afectación axonal en las placas crónicas inactivas de EM es típicamente menos marcado, pero igualmente evidente. El o los mecanismos responsables de esta paulatina destrucción axonal crónica no son conocidos.

El daño axonal se ha puesto en relación con la discapacidad irreversible desarrollada por los pacientes.

1.4. Remielinización

Los estudios anatomopatológicos muestran de modo consistente la presencia de remielinización, fenómeno que puede ocurrir precozmente e incluso de forma simultánea a la desmielinización. Si en las placas crónicas la remielinización es incompleta y generalmente queda

restringida al borde periplaca, en las placas agudas puede producirse una extensa remielinización que da lugar a las denominadas “shadow plaques” (placas sombreadas), que no son más que placas muy bien delimitadas de mielina pálida y gliosis. En estas placas de remielinización completa las vainas de mielina son uniformemente delgadas. La extensión de la remielinización parece depender de la mayor o menor capacidad para llevarla a cabo por parte de los oligodendrocitos o de sus células progenitoras presentes en las lesiones (Ferguson y col, 1997) (3).

1.5. Epidemiología

1.5.1. Distribución geográfica y racial

En 1975, Kurtzke (193), describió una distribución geográfica peculiar para la esclerosis múltiple (EM) basándose en los estudios epidemiológicos que había hasta esa fecha. Según aquellos datos la incidencia de EM aumenta conforme aumenta la latitud en ambos hemisferios, para volver a disminuir más allá de 65 grados hacia el norte o hacia el sur. Se consideran zonas de alta prevalencia aquellas que presentan, al menos, 30 casos por cada 100000 habitantes: la mayor parte del norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia y de Nueva Zelanda. Zonas de mediana prevalencia son aquellas que presentan prevalencias de entre 5 y 30 casos por cada 100000 habitantes: sur de Europa, sur de Estados Unidos, algunas partes del norte de África y del sur de África, oriente medio y la India. Regiones con una prevalencia inferior a 5/100000 habitantes se consideran de baja prevalencia e incluyen: Japón, China, Sudamérica y resto de América latina. La EM es, prácticamente, inexistente entre los nativos Inuit de Alaska y los indígenas de África ecuatorial. Naturalmente, existe un sesgo diagnóstico a la hora de captar los casos de enfermedad, debido a los criterios subjetivos para el diagnóstico, el empleo de métodos distintos y la escasa disponibilidad de ciertas técnicas en algunos países. Los estudios más recientes, desde 1980, han demostrado que este gradiente de latitud existe pero no es tan pronunciado como se explicó por Kurtzke (193); fundamentalmente, por una mayor incidencia en países de latitudes más bajas (Alonso et al, 2008) (6).

Pese a que es ampliamente aceptado que la latitud es una variable independiente para predecir la prevalencia de esclerosis múltiple, no es la única. Países con la misma latitud, como Gran Bretaña y Japón, tienen prevalencias muy diferentes (85/100000 y 1.4/100000, respectivamente). Las diferencias raciales pueden explicar también parte de la distribución geográfica. Así, si observamos cómo se distribuye la frecuencia de la enfermedad según la raza y dentro de una misma zona, encontramos que los blancos son una población de alto riesgo, mientras que negros y asiáticos tienen bajo riesgo.

Pese a esto, áreas geográficamente muy cercanas y con poblaciones muy similares como Sicilia y Malta tienen incidencias muy distintas: 53.3/100000 y 4.2/100000, respectivamente.

Los estudios realizados en España a partir de los años noventa muestran resultados de prevalencia variables y muy dependientes de la provincia estudiada. Así por ejemplo podemos encontrar una prevalencia de 42/100,000 habitantes en un estudio realizado en Teruel (Mondrego et al 1997) (10), hasta un 65/100,000 habitantes en un estudio en Gijón (Uría et al, 1997) (194), lo que pudiera sugerir un incremento de la prevalencia del norte con respecto al sur.

1.5.2. Estudios sobre población de migrantes

Las poblaciones de emigrantes tienden a adquirir la incidencia de sus nuevos lugares de residencia, a pesar de conservar las raíces genéticas. Esto sucede, no sólo en los hijos de emigrantes, sino también en los propios individuos que emigraron, siempre y cuando lo hicieran antes de los 15 años de edad (Luchinetti et al, 2003) (5).

1.5.3. “Epidemias” y casos agrupados de esclerosis múltiple.

Quizás es el ejemplo de las Islas Faroe al que más se recurre para poner de manifiesto este fenómeno. Sin embargo no es el único que ejemplifica la existencia de casos agrupados fuera de la misma familia. En este sentido lo que fué objeto de mayor estudio fué la aparición de un mayor número de casos del esperado en la misma población y/o localidad, sin que, por el momento, se haya podido llegar a una explicación de lo sucedido (Fernández et al, 1994) (8).

El caso de las Islas Faroe fue estudiado en primer lugar y principalmente por Kurtzke (193). Durante la Segunda Guerra Mundial estas islas fueron ocupadas por las tropas británicas. Antes de ello, la EM era una enfermedad rara entre sus habitantes, para pasar a comunicarse 24 nuevos casos entre 1943 y finales de 1960 (nacidos y residentes en las islas). Este fenómeno se puso en relación con la transmisión de una infección por parte de las tropas británicas, que se establecieron allí desde 1940 hasta 1945, a la población nativa. Sin embargo esta teoría no ha podido demostrarse y por el contrario, se han dado explicaciones alternativas: metodología empleada presumiblemente inadecuada, transmisión de la susceptibilidad genética, etc (Buil et al, 1995) (9).

1.5.4. Edad de inicio

La edad de inicio de la EM sigue una distribución bimodal, con un primer pico de incidencia en la tercera década de vida y un segundo en torno a los 40 años de edad. Sin embargo, puede aparecer en personas entre 10 y 60 años; siendo poco frecuente (menos del 6% del total de casos) su aparición por debajo o por encima de estos límites. Las formas remitentes-recurrentes (RR) suelen tener una edad de inicio entre 25-29 años; transformándose, en muchos casos, a formas secundariamente progresivas entre los 40-44 años. Las formas primariamente progresivas tienen una edad de inicio a los 35-39 años. Después de la epilepsia, es la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes, y en los países desarrollados es la segunda causa de discapacidad en este mismo grupo de pacientes, por detrás de los traumatismos. (Modrego et al, 1997) (10).

1.5.5. Distribución por sexos

La EM es más frecuente en mujeres que en varones (salvo en las formas primariamente progresivas, con una prevalencia igual o mayor en varones). Esta diferencia ha aumentado considerablemente en los últimos años debido a un dramático incremento de casos de EM-RR en el sexo femenino, situando el riesgo relativo en 3.2 de mujeres frente a varones en áreas de alto riesgo, según Orton et al (188), frente al 1.4 publicado en los primeros estudios. La edad de inicio es crítica, tiende a haber mucha mayor incidencia en mujeres cuando la enfermedad aparece a una edad muy temprana (pero siempre por encima de la menarquia) y las diferencias suelen igualarse en edades más tardías. Las diferencias tienden a ser mayores en regiones de alta prevalencia

de la enfermedad. La relación entre la prevalencia de enfermedad y el sexo también es adquirida por los emigrantes, siempre y cuando la migración se produzca antes de los 21 años. Este hecho podría señalar una mayor susceptibilidad de las mujeres a los factores medioambientales que condicionan la enfermedad.

1.5.6. Mortalidad

La enfermedad no modifica de forma significativa la expectativa de vida para uno y otro sexo, habiéndose comunicado una reducción media de 5 años. En nuestro país la tasa de mortalidad debida a EM es de 0,35 fallecimientos/100.000 habitantes-año (Fernández et al, 1994) (8).

1.5.7. Susceptibilidad genética

El hecho de que sea más frecuente en blancos, frente a la escasa incidencia en poblaciones con gran homogeneidad genética como los Inuit, las tribus Indias de América del Norte o los aborígenes australianos; todos ellos en un contexto geográfico de alta incidencia de EM; habla del importante componente genético en el desarrollo de la enfermedad (Milo et al, 2010) (25).

1.5.8. Casos familiares de esclerosis múltiple

Varios estudios han demostrado la mayor incidencia de EM en los familiares de primer, segundo e incluso tercer grado de los enfermos. La correlación es máxima cuando ambos padres están afectados y en gemelos monocigotos (en torno al 30%), siendo esta correlación mucho mayor que entre hermanos no gemelos y gemelos dicigotos (con una correlación similar). Según disminuye el grado de parentesco el

aumento de riesgo de padecer EM es menor. Variantes como el sexo del padre enfermo o el sexo del sujeto en riesgo (siendo siempre las mujeres las que tienen mayor riesgo de transmitir o heredar la enfermedad) influyen en la probabilidad de padecer la enfermedad. El hecho de que los hijos adoptivos no tengan un mayor riesgo de enfermar, indica que la agregación familiar tiene una explicación genética y no medioambiental (Bucfill et al, 1995) (9).

También existe una correlación en la edad de debut entre familiares pertenecientes a la misma generación, siendo mayor cuanto más similitud genética exista (máxima para gemelos monocigóticos y menor para primos). No existen grandes diferencias al correlacionar la edad de inicio entre gemelos dicigotos y monocigotos y son mayores entre gemelos dicigotos y hermanos no gemelos (pese a que las diferencias genéticas son muy similares). Se ha explicado este hallazgo por la teoría propuesta de una exposición ambiental intrauterina o neonatal, como factor determinante para predecir la edad de inicio. La importancia del factor ambiental también explica la correlación entre familiares de la misma generación y no intergeneracional. Otra aplicación práctica de estos hallazgos consistiría en que, si bien la gemela univitelina de un paciente con EM tiene una probabilidad del 30% de presentar la enfermedad; esta probabilidad se va reduciendo conforme se aleja de la edad de debut de su hermano. Finalmente, también parece evidente que cuanto mayor carga genética de EM, más precoz es el inicio (Fernández et al, 1994) (8).

1.5.9. Genes candidatos

La región del genotipo que más consistentemente se ha asociado con la EM es la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) donde hay más de 200 genes codificados. El HLA (antígeno del leucocito humano) de clase I fue el primero en ser relacionado con la EM, concretamente en el locus A3. Posteriormente, se encontró una relación más potente con el HLA de clase II: los locus con una correlación más consistente son: DRB1*1501, DQA1*0102 y DQB1*0602. También se ha querido asociar el polimorfismo del locus HLA DRB1 con la evolución de la enfermedad. Recientemente se ha sugerido un papel protector del alelo HLA-DRB1*01. Se ha encontrado una mínima influencia de los receptores de las interleuquinas 2 y 7, con determinadas formas alélicas que favorecerían la enfermedad. Otro gen que ha demostrado alguna relación con la herencia de EM es el gen LFA-3 (antígeno asociado a la función del linfocito, CD-58). Otros genes que se cree que podrían tener relación con el riesgo genético de EM son el TCR (receptor de células T, que se une al antígeno del HLA durante la presentación) y el CTLA4 (antígeno 4 de células T citotóxicas). De momento los estudios realizados en estos genes han sido negativos o poco concluyentes.

Los recientes estudios de rastreo genómico vuelven a confirmar la región del gen HLA-DR2 como el principal área de susceptibilidad genética para la EM. El resto de áreas identificadas contribuyen en modo muy marginal a su probable vinculación genética con la EM (Cook et al, 2006) (2), (Milo et al, 2010) (25).

1.6. Factores etiológicos y etiopatogénicos en EM

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida. Se presume una causa autoinmune, pero de origen no completamente conocido, y en cualquier caso, multifactorial, con participación e interacción de diferentes factores genéticos de susceptibilidad y diversos factores ambientales (Anderton et al, 2008) (11).

1.6.1. La inmunidad de la enfermedad inflamatoria

Existen varios modelos experimentales que intentan reproducir la EM. De ellos el más importante es el de la Encefalomiелitis Alérgica Experimental (EAE). La EAE es una enfermedad inflamatoria y autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC) que es inducida tras la inmunización con antígenos derivados de la mielina y la transferencia de células T específicas activadas frente a dichos antígenos. Los infiltrados inflamatorios y la desmielinización producida en esta enfermedad se asemejan mucho a los encontrados en la EM. Existen también varios modelos de EAE, pero la mayoría de ellos son los realizados con células T mielina-específicas de tipo linfocitos CD4 (Bennet et al, 2009) (12).

Hasta hace poco se pensaba que el principal efector en la patología de la EAE y la EM era el linfocito CD4-Th1. Esta idea provenía de la capacidad para inducir la enfermedad tras la inoculación de células Th1, así como la relación encontrada entre la actividad de la enfermedad y las citoquinas pro-inflamatorias producidas por este tipo celular (IFN-alfa y también IL-12) (Cassan et al, 2007) (13).

Las marcas distintivas de la EM son la presencia de infiltrados inflamatorios y las placas de desmielinización en el cerebro y la médula espinal. Como ya se ha dicho, durante mucho tiempo se pensó que la principal célula implicada en la patogenia de estas lesiones era el linfocito CD4-Th1. A medida que se ha ido avanzando en el conocimiento de la enfermedad, y a partir de los resultados de numerosos estudios, se ha ido descubriendo la participación, a veces variable, de otros tipos celulares, incluyendo los linfocitos CD8, otros tipos de células T, y también las células B (Cassan et al, 2007) (13). Todavía no se conoce con exactitud cuál es el papel exacto y completo de cada una de ellas, ni si las diferencias encontradas entre los diferentes trabajos podrían ser debidas únicamente al uso de diferentes protocolos de investigación, o serían el reflejo de la existencia de diferentes vías etiopatogénicas de la enfermedad. Es más podría ser que al menos parte de la variabilidad existente entre los diferentes patrones histopatológicos, manifestaciones clínicas y curso evolutivo de los pacientes, fuera explicada por estas diferencias en la participación de los diferentes tipos celulares en la génesis de la EM (Goverman J; 2009, Schreiner B; 2009) (21,28).

El hecho de que tradicionalmente se haya primado el estudio y el papel de los linfocitos CD4 en la EM se debe a que la inducción del protocolo es más sencillo para los linfocitos CD4 (al estar activadas por las moléculas HLA-II, presentes en todos los tipos celulares del organismo), frente a las células linfocíticas CD8 (activadas por la HLA-I, presentes únicamente en aquellas células que actúan como células presentadoras de antígenos). Además, la asociación entre susceptibilidad genética y EM es también mayor para las HLA-II que para las HLA-I. (Christensen et al. 2007) (14).

No obstante, los mecanismos generales de activación y generación de células T-auto reactivas son bastante similares. En primer lugar, para iniciar la inflamación en el SNC las células T mielina-específicas deben ser activadas en la periferia, y posteriormente ganar acceso al SNC. Una vez aquí son reactivadas por las células presentadoras de antígenos (CPA's), y esta reactivación desencadena la producción de diferentes mediadores solubles por diferentes tipos celulares, que reclutan más células y extienden y potencian la inflamación (Derfuss et al, 2010) (15).

La forma y el lugar de activación de las células T mielina-específicas no son del todo conocidos. Parece ser que las células T son activadas primero en los ganglios cervicales de drenaje del LCR. Esto sugiere que varios antígenos de mielina son presentados en estos ganglios de forma constitutiva. Otro posible mecanismo para la generación de las células T mielina-específicas en la periferia, es por el mecanismo de mimetismo molecular (Ebers, 2008) (16).

Una vez activadas las células cruzan la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (BSL) (barrera epitelial que recubre los plexos coroideos y las vénulas meníngeas). Las células epiteliales de esta barrera expresan de forma constitutiva diferentes selectinas y moléculas de adhesión, que son las que permiten el paso de las células T activadas al espacio subaracnoideo (Franciotta et al, 2008) (17).

Es en este espacio donde se piensa que se lleva a cabo la vigilancia inmune, de tal forma que si estas células T-activadas son reactivadas por la presentación de CPA's del espacio subaracnoideo, se producen más cambios inflamatorios que conllevan a la activación de las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica (BHE) -las

cuales no estaban expresando las moléculas de adhesión en un primer momento- y eso permite el paso de más células inmunes, ahora al espacio perivascular de la BHE. Esto continúa extendiendo la cascada inflamatoria y generando más citocinas y moléculas de señalización, que finalmente permiten la migración de las células inmunitarias al parénquima (Bennett; 2009, Goverman J, 2009, Schreiner B; 2009) (12, 21, 28).

Las CPA's que reactivarían a las CD4 en el espacio subaracnoideo serían los macrófagos y las células dendríticas (DC), (Giovannoni et al, 2006) (19).

En condiciones de no inflamación las células endoteliales, las células dendríticas, los macrófagos y algunas células microgliales pueden presentar moléculas HLA-I. Sin embargo, todavía no conocemos cuál o cuáles de estas células son las que reactivarían a los linfocitos CD8. Una vez que la inflamación ha comenzado todas las células del SNC pueden presentar moléculas HLA-I. Pero, igual que ocurría antes, tampoco conocemos cuáles de estas células son las que son atacadas por las células CD8.

Desde hace poco tiempo cada vez se les presta más atención a las células B dentro de la patogenia de la EM.

Las vías en las que los linfocitos B pueden participar en la patogenia de la EM no se conocen por completo, pero se han postulado varias. Entre ellas se encuentran: (Derfuss T; 2010, Franciotta D; 2008) (15,17).

- **La producción de anticuerpos contra la mielina, axones y neuronas.** Esta hipótesis está avalada por la existencia de las bandas oligoclonales (BOC) en el líquido-cefalorraquídeo (LCR), y por la presencia de depósitos de anticuerpos (AC) y complemento en

la vaina de mielina de las lesiones de EM. Se han identificado AC frente a estructuras de la mielina (como el anti-MOG, anti-MBP) y también frente a estructuras del axón o de la interfaz axón-mielina (como el anti-neurofascina y el anti-contactina). Sin embargo, el papel patogénico de estos anticuerpos permanece controvertido ya que su retirada del plasma no resuelve la enfermedad, y que la mayoría de los tratamientos dirigidos frente a las células B, como es el caso del Rituximab parece ejercer su efecto modulando la función de los linfocitos B, más que deprimiendo la síntesis de auto-anticuerpos (Giovannoni et al, 2006) (19).

- **La participación como células presentadoras de antígenos.** De hecho se han encontrado células B en los folículos terciarios de las meninges de los pacientes con EM.

- **La participación como células reguladoras** produciendo diversas citocinas y/o reclutando células T reguladoras.

Inmunotolerancia en el sistema nervioso central

La inmunotolerancia es el proceso por el cual el sistema inmunitario desarrolla tolerancia frente a los antígenos propios, con la finalidad de evitar respuestas autoinmunes.

Ésta inmunotolerancia se desarrolla fundamentalmente a nivel central, en el timo, durante el proceso de maduración de los linfocitos T. Aquí la inmunotolerancia se produce mediante un mecanismo de destrucción de aquellos timocitos con una alta actividad frente a los complejos HLA-autoantígeno (HLA-AA).

La baja afinidad de las células T por los auto-antígenos hace que normalmente no se unan a auto-antígenos en la periferia, y que estén circulando en un estado de "ignorancia". Pero hay situaciones en las que la afinidad puede aumentar como por ejemplo tras una

infección. En estos casos puede aumentar la expresión de moléculas HLA y moléculas co-estimuladoras en las CPA's, lo que llevaría a un aumento en la interacción entre las CPA y las Células T.

Para mayor seguridad y evitar las respuestas autoinmunes existen también mecanismos de inmunotolerancia a nivel periférico, sobre los linfocitos ya circulantes. Esta vigilancia adicional es llevada a cabo por las células T reguladoras (Treg) -(Hawkes et al, 2005) (22).

Éstas son unas células T especiales, la mayoría son generadas en el timo, y se piensa que son timocitos que durante su desarrollo habían mostrado una actividad intermedia frente a autoantígenos. También se ha encontrado producción de estas células Treg en estructuras diferentes al timo, como por ejemplo a partir de las células dendríticas (DC), asociadas al intestino. La génesis de estas células Treg a nivel del SNC es un tema de importante investigación, pero todavía no se ha podido demostrar la forma en la que actúan, aunque se han generado diversas hipótesis: (Hawkes et al, 2005) (22).

- Deprivación de los niveles de IL-2 en varios tipos celulares, lo que lleva a su muerte celular.

- Expresión de la enzima Granzyme B, molécula implicada en la apoptosis mediada por células T-citotóxicas.

- Aumento de la producción de IL-27 (que aumenta la cantidad de células productoras de IL-10, una citocina anti-inflamatoria).

- Y disminución de citocinas proinflamatorias como por ejemplo el IFN-alfa.

El papel de las células Treg en la EM no es del todo conocido, pero se sabe que las células Foxp3 son células Treg, que participan directamente en la regulación de los linfocitos CD4. Los pacientes

con EM presentan una disminución de la actividad supresora de dichas células in vitro. De igual manera se ha encontrado una disminución de la proporción de éstas células Treg en los pacientes con EM-RR, aunque no en las formas EM-SP ni EM-PP. Por último, la mayoría de los tratamientos actualmente utilizados (Glucocorticoides, acetato de glatirámico, IFN e inmunoglobulinas) tienen un efecto positivo restaurando los niveles y la funcionalidad de las células Foxp3 en los pacientes con EM. (Bennett J; 2009, Schreiner B; 2009, Anderton S; 2008, Cassan C; 2007) (11, 12, 13, 28)

1.6.2. Patogenia de la desmielinización y el daño tisular

Los mecanismos a través de los cuáles tiene lugar la desmielinización y el daño tisular en la EM no están completamente establecidos. De hecho incluso se ha postulado que puedan existir diferentes vías patogénicas en diferentes pacientes (Giovannoni et al 2006) (19).

Ya dijimos antes que la principal célula efectora parece ser el linfocito T-CD4. Antiguamente se pensaba que la enfermedad estaba mediada por los linfocitos CD4-Th1, pero actualmente se reconoce la participación de por lo menos los linfocitos Th1 y los linfocitos Th17. Las citocinas inflamatorias liberadas por los linfocitos Th1 incluyen el IFN, el TNF y la IL-2. Éstas activan fundamentalmente a macrófagos que liberan más citocinas y mediadores solubles que perpetúan la inflamación. Por otra parte, las citocinas inflamatorias IL-17A, IL-17F e IL22, secretadas por los linfocitos Th17 promueven la infiltración con neutrófilos, que a su vez también potencian la cascada inflamatoria (Schreiner B; 2009, Goverman J; 2009) (21,28).

Los linfocitos CD8 también han demostrado actuar en la patogenia de la enfermedad, tanto a través de la secreción de más citocinas inflamatorias, como por daño directo por lisis celular. Y por último hay que reconocer la participación de los linfocitos B, que podría ser a través de 1) la síntesis de auto-anticuerpos contra estructuras de la mielina o del axón, o 2) funcionando como células reguladoras mediante la producción de citocinas o como células presentadoras de antígenos (Goverman, 2009) (21) como ya explicamos previamente.

En cuanto al daño axonal, además de un daño axonal de carácter agudo en relación con la placa aguda de inflamación-desmielinización, existe un daño axonal que se produce con independencia de estas placas y que parece sería el principal responsable de la discapacidad desarrollada por el paciente. (Ferguson y col, 1997) (3).

1.6.3. Factores ambientales

Entre los factores ambientales los estudios de migración han puesto de manifiesto que la exposición al posible factor de riesgo ocurre a una edad temprana, fundamentalmente antes de la adolescencia, y a nivel macro-ambiental, sin influencia del ambiente familiar. Los individuos que migran antes de la adolescencia, adquieren el riesgo de padecer EM de la población a la que llegan, mientras que aquellos que migran pasada dicha edad, mantienen el riesgo de su área geográfica de origen.

Existen varios factores que se han señalado como los posibles responsables. Estos son: la vitamina D y la exposición a la luz UV solar, tabaco y agentes infecciosos (Hawkes, 2005) (22).

Infecciones

Continuamente y de forma regular se siguen publicando estudios en los que se implica a diferentes agentes infecciosos como responsables, al menos en parte, de la etiopatogenia de la EM.

Los principales candidatos son: VEB (Virus de Epstein Bar), HHV-6 (Virus Herpes Humano 6), HERV (retrovirus endógeno humano asociado a esclerosis múltiple), y Chlamydia pneumoniae (Kornek et al, 2003) (23).

Herpes Virus: HERV y HHV-6

Ambos virus se piensa que tienen alguna relación con las enfermedades autoinmunes, bien como factores de susceptibilidad o como propios agentes patogénicos.

- En el caso del virus HERV se ha publicado la expresión de genes y/o proteínas virales en los pacientes con EM.

- En el caso del virus HHV-6 no se ha podido confirmar la existencia de ARN específico del virus a nivel cerebral, ni diferencias significativas a nivel de la sangre periférica.

Por último, existe la posibilidad de que ambos virus interactúen entre sí en la etiopatogenia de la EM, lo que ha dado lugar al término de la hipótesis de los dos-disparos, según la cual la EM podría ser causado por dos virus interactuando entre sí (Gilden, 2005) (18).

Virus Epstein Barr (VEB)

La asociación entre el VEB y la EM es fuerte, como se ha podido comprobar en diferentes estudios epidemiológicos y de laboratorio. Esta asociación podría ser causativa, o simplemente un

desencadenante no específico de la cascada autoinmune (Milo, 2010) (25).

En cuanto a estudios epidemiológicos existen multitud de trabajos de casos-contróles y de cohortes, en los que se encuentra siempre un mayor porcentaje de pacientes seropositivos al VEB en el grupo con EM que en el grupo control. También se ha descrito mayor riesgo de padecer EM en aquellos pacientes que han tenido mononucleosis o infección sintomática por el VEB frente a aquellos en los que no ha sido sintomática. Y por último, existe un mayor riesgo de padecer EM en aquellos pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-VEB frente a aquellos con títulos bajos (Milo, 2010) (25).

En cuanto a estudios de laboratorio existen multitud de evidencias de que el VEB podría desencadenar una respuesta autoinmune frente a diferentes estructuras de la mielina por medio de un mecanismo de mimetismo molecular (Lucchinetti et al, 2000) (24).

Existen otras muchas teorías sobre la implicación del VEB en la patogenia de la EM como por ejemplo: la generación de células B inmortales resistentes a la apoptosis, la activación a través del VEB de otros virus, como el HERV que sería en último extremo el responsable de la enfermedad (Kornek, 2003) (23).

Por último, también hay que mencionar la posible relación del VEB con una recaída de la enfermedad. En concreto un estudio apunta que los pacientes con EM con un brote activo tienen replicación periférica del VEB comparado con aquellos pacientes con EM estable (Milo, 2010) (25).

Chlamydia

Otro patógeno que se ha señalado como posible participante en la génesis de la EM es la bacteria gram-negativa *Chlamydia pneumoniae*.

Pero la mayoría de los datos de estudios serológicos y biológicos de los diferentes grupos de investigación son controvertidos. Algunos centros han llegado a describir la existencia de ADN de *Chlamydia pneumoniae* en el LCR de pacientes con EM, con porcentajes que pueden variar entre un 30% y un 80%, mientras que otros grupos no encuentran esta presencia de ADN en ningún paciente. Lo mismo ocurre con los estudios serológicos y en los estudios de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* en las BOC.

Esta variabilidad podría ser debida a la falta de métodos estandarizados de detección de *Chlamydia pneumoniae*, pero en definitiva se podría concluir que en el momento actual no existen datos suficientes para asegurar la asociación de la *Chlamydia pneumoniae* con la EM (Gilden, 2005) (18).

Vitamina D

Dos factores a los que se ha atribuido la explicación de la relación entre la geografía, en concreto la latitud, y la incidencia de EM son la Vitamina D y la exposición a la luz solar.

Existen numerosos datos experimentales y epidemiológicos, avalados por diferentes estudios, que sugieren que altos niveles de Vitamina D disminuyen el riesgo de EM (Pierrot, 2009) (27).

En un estudio prospectivo publicado en 2006 y realizado en más de 7 millones de militares de EEUU se encontró que aumentos de 50 nmol/l de 25-Hidroxivitamina D suponía un descenso en el riesgo de desarrollar EM, con una Odds ratio de 0.59, 95% (intervalo de

confianza 0.36–0.97; $P < 0.02$). Sorprendentemente esta asociación solo se encontró para personas de raza blanca, y no para negros e hispanos (Munger et al, 2006) (26).

Existen también diferentes estudios experimentales en los que la vitamina D es capaz de inhibir el modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) (Spach et al, 2006) (29).

Parece ser que la Vitamina D ejercería su acción a través de una modulación del sistema inmune y la regulación de diferentes Interleucinas, como por ejemplo la inhibición de la IL-12.

Tabaco

Otro factor ambiental relacionado con el desarrollo de EM es el tabaco. Se han realizado muchos estudios a este respecto. Un meta-análisis de varios de estos estudios arroja una Odds ratio para el consumo de tabaco de 1.36 (95% Intervalo de confianza 1.19–1.54) (Hawkes, 2005) (22).

Otros

Muchos otros factores se han propuesto en algún momento como posiblemente relacionados con la patogenia o el riesgo de padecer EM. Entre ellos se han citado disolventes orgánicos, estrés psicológico, tipos de dieta, alto nivel educativo, teoría de la “higiene”, orden de nacimiento en la familia, edad a la que se adquieren las primeras infecciones, nivel de estrógenos, otros agentes infecciosos como Acinetobacter, Pseudomona aeruginosa, etc, aunque ninguno de ellos con suficientes evidencias (Gilden, 2005) (18).

1.7. Signos y síntomas clínicos en la EM

La EM se caracteriza por los denominados brotes, recaídas o exacerbaciones. En el 85 % de los pacientes la enfermedad se inicia con estos brotes o recaídas. Tal y como apunta la “Guía Oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple” del 2007 de la Sociedad Española de Neurología, el brote es un concepto clínico, que se ha definido como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas o deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados o ausentes durante al menos 30 días tras excluir fiebre o enfermedad intercurrente. Se consideran que se trata del mismo episodio, los síntomas que ocurren en el mismo mes. Los brotes representan la actividad inflamatoria recurrente que ocurre en la sustancia blanca del sistema nervioso central, que afecta a la mielina, los oligodendrocitos y a los axones neuronales. Se denomina fase remitente, latente o estacionaria al período de tiempo libre de síntomas neurológicos entre brotes (Comité ad hoc, 2007) (30).

No hay que olvidar que la fiebre puede exacerbar síntomas residuales, en este contexto se define el “pseudobrote” como empeoramiento o aparición de síntomas en presencia de fiebre, aumento de la temperatura, o enfermedad sistémica. Estos suelen aparecer de forma estereotipada con una duración variable que va desde horas hasta tres o cuatro días, en función de los factores exógenos o endógenos desencadenantes. Por el contrario, el brote suele ser de curso subagudo y progresivo durante días y remite en unas dos a 8 semanas con o sin síntomas neurológicos residuales (Comité ad hoc, 2007) (30).

Se han identificado cuatro patrones que definen el curso clínico de la EM y condicionan diferentes estrategias terapéuticas. Estos son:

- **Remitente-recurrente (EMRR):** se caracteriza por brotes que se repiten cada cierto tiempo y que a medida que se repiten van produciendo diferentes grados de síntomas residuales. Es la forma más común al inicio, si bien muchos pacientes evolucionan posteriormente a una forma secundariamente progresiva.

- **Primariamente progresiva (EMPP):** en estos pacientes los síntomas progresan desde el inicio de la enfermedad, con algún período ocasional de estabilidad y menor discapacidad. Presentan deterioro funcional progresivo desde el inicio, no presentando exacerbaciones. Esta forma suele tener una edad de presentación más tardía y una mayor discapacidad. Representa el 10% de los casos al inicio de la enfermedad.

- **Secundariamente progresiva (EMSP):** la enfermedad se inicia en forma de brotes, como una remitente-recurrente, para después adoptar un curso progresivo. Es la responsable del mayor grado de discapacidad.

- **Progresiva-recurrente (EMPR):** estos pacientes presentan un curso progresivo con ocasionales exacerbaciones.

Dentro del espectro de la EM actualmente también está incluido el denominado “**síndrome neurológico aislado**” (**SNA**), también llamado síndrome clínico aislado (SCA), que denota síntomas sugerentes de EM que no cumplen criterios diagnósticos, dado el elevado número de pacientes que terminarán desarrollando una EM clínicamente definida (EMCD) entendiendo esta última como la consideración de la enfermedad cuando existen 2 brotes con evidencia de lesiones en áreas separadas del SNC. El riesgo de evolución de estos síndromes a EM se

puede establecer a través de las pruebas complementarias (análisis LCR y RMN) (30).

1.7.1. Síntomas de inicio

De modo genérico se considera como el síntoma de inicio más frecuente la alteración de la sensibilidad (45%), los síntomas pueden ser positivos en forma de parestesias o deficitarios de cualquier modalidad sensitiva, bien tactoalgésica, térmica, vibratoria o artrocinética. La alteración motora se sitúa en 2º lugar con un porcentaje entorno al 40%. Los síntomas debidos a disfunción del troncoencéfalo se sitúan en tercer lugar (25%). Las alteraciones visuales son muy frecuentes en el curso de la enfermedad pero como síntoma de inicio representan únicamente el 20%. El cerebelo se afecta con menor frecuencia al inicio de la EM (10-20%) y la afectación cognitiva y esfinteriana raramente se presenta en los primeros estadios de la misma (Comité ad hoc, 2007) (30).

En el caso de la EMPP, lo más frecuente es que se presente con síntomas motores en forma de paraparesia o hemiparesia espástica progresiva. Raramente se inicia con síntomas cerebelosos y de forma excepcional con síntomas troncoencefálicos, cognitivos o visuales. Con la evolución de la enfermedad, el cuadro clínico se va haciendo más complejo y tiende a las presentaciones mixtas, estando, por ejemplo, el trastorno cognitivo presente en un 10-30% de los casos. Sin embargo, en este sentido, algunos autores también han afirmado que existe una mayor tendencia hacia la progresión dentro del mismo sistema de los síntomas que hacia la implicación difusa de otros sistemas.

1.8. Síntomas y signos a lo largo de la enfermedad

1.8.1. Afectación visual

La neuritis óptica es una de las manifestaciones más comunes de la EM, teniendo lugar en un 14 a un 23 % de los casos (Cook SD et al, 2006) (2). Se caracteriza por una disminución de agudeza visual unilateral, acompañada generalmente por fotofobia y dolor que se exagera con los movimientos oculares. En la exploración se encuentra un escotoma central. En raras ocasiones se presenta de forma bilateral, siendo asimétrica y más marcada en un ojo. Estos pacientes también presentan defecto pupilar aferente, la denominada pupila de Marcus Gunn (al iluminar el ojo sano se produce una contracción pupilar bilateral, si se estimula inmediatamente el ojo patológico, la pupila de este ojo se dilata) y desaturación para los colores, particularmente para el rojo.

El "Grupo de Estudio de la Neuritis Óptica" sostiene que el riesgo a desarrollar una esclerosis múltiple a los 10 años de un primer episodio de NO es de un 38% en adultos, aumentando a un 56% si se acompaña de lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (Boomer, 2003) (44).

En el examen del fondo de ojo se puede observar edema de papila cuando la lesión afecta a la cabeza del nervio óptico. En la mayoría de los casos la lesión es retrobulbar y el fondo de ojo es normal en fase aguda. Más tarde la papila se vuelve pálida como resultado de la pérdida axonal y la gliosis.

Prácticamente el 90% de los pacientes recuperan por completo la visión de 2 a 6 meses después del comienzo agudo, pudiendo persistir la desaturación de los colores (Boomer, 2003) (44).

La oftalmoplejia internuclear (OIN) es un trastorno de la motilidad ocular horizontal que consiste en pérdida de adducción unilateral y nistagmus horizontal en la abducción contralateral. La convergencia está preservada. Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial ipsilateral a la alteración de la adducción. La OIN bilateral es muy sugestiva de EM (Boomer, 2003) (44).

1.8.2. Afectación de otros pares craneales

La paresia facial central es frecuente y se asocia con otros signos motores. La paresia facial periférica se desarrolla ocasionalmente y parece ser el resultado de la desmielinización del nervio facial en el tronco del encéfalo (Rae-Grant, 1999) (43).

Las alteraciones auditivas son infrecuentes aunque puede ocurrir una pérdida auditiva uni o bilateral debido a afectación del tronco del encéfalo. La hiperacusia ha sido descrita recientemente. El tinnitus es ocasional (Rae-Grant, 1999) (43).

El vértigo es una queja frecuente, generalmente asociado a otros signos de afectación del tronco del encéfalo.

Aproximadamente el 2 al 4% de los pacientes con EM desarrollan nistagmus pendular que se caracteriza por oscilaciones oculares rápidas de pequeña amplitud en posición primaria de la mirada. Los pacientes se quejan de oscilopsia, es decir de movimiento subjetivo de los objetos, y de pérdida de agudeza visual al no poder realizar adecuadamente la acomodación (Rae-Grant 1999) (43).

La disartria es frecuente, particularmente en casos crónicos y avanzados. Se ha considerado típica de la EM, la denominada habla escandida. Otro tipo de disartria menos frecuente es el habla nasal por afectación de los pares craneales IX y X. La lesión bilateral del

fascículo corticobulbar da lugar a un habla explosiva, pobremente modulada propia de la parálisis pseudobulbar.

1.8.3. Afectación de las vías sensitivas

Los síntomas sensitivos son comunes como síntomas de inicio y ocurren en casi todos los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. Son el resultado de lesiones en el haz espinotalámico, cordones posteriores o ganglios dorsales.

Estos síntomas pueden ser desconcertantes para el médico ya que al inicio de la enfermedad pueden acompañarse de una exploración neurológica completamente normal. Además la distribución puede ser muy particular y no corresponderse con ningún dermatoma, nervio periférico o territorio central.

Los pacientes suelen referir hormigueo, es más frecuente una sensación positiva que una ausencia o disminución de sensibilidad. Las quejas más comunes incluyen cosquilleo, quemazón, tirantez. A menudo los pacientes refieren tener la sensación de llevar puesta una prenda de ropa como un guante o una faja.

Se afecta con mayor frecuencia la sensibilidad conducida por los cordones posteriores que la termoalgésica y dentro de ésta, en primer lugar la vibratoria. Los pacientes pueden referir que la sensación de pinchazo durante la exploración está aumentada o se asemeja a una corriente eléctrica. En ocasiones puede simular un síndrome de Brown Sequard o de hemisección medular, aunque es más común un nivel bilateral (Rae-Grant, 1999) (43)

Es característico el fenómeno de Lhermitte que se describe como un síntoma sensitivo transitorio que consiste en una sensación de

descarga eléctrica que desciende a lo largo de toda la médula espinal e incluso de las extremidades con la flexión del cuello.

El dolor es un síntoma común en pacientes con esclerosis múltiple, estando presente en el 67% de los pacientes. Existen síndromes dolorosos distintivos de la EM. Algunos experimentan dolores severos, lancinantes en las extremidades, otros aquejan disestesias muy persistentes y a menudo quemantes. Los pacientes con espasticidad refieren a menudo espasmos dolorosos.

El dolor de espalda es más frecuente en estos pacientes que la población general, suele ser debido a malas posturas o trastornos de la marcha asociados a debilidad y espasticidad. Puede producirse dolor radicular en ausencia de de patología compresiva (43).

1.8.4. Afectación de las vías motoras

La afectación de la vía corticoespinal ocurre en un 32 al 41% de los pacientes como síntoma de inicio y está presente en un 62% a lo largo del curso de la enfermedad (Cook SD et al, 2006) (2). La afectación de las extremidades inferiores es más frecuente que las superiores y cuando se afectan ambas son más marcados los síntomas en las inferiores. Los síntomas incluyen paresia en grados variables que van desde debilidad hasta plejía. En las extremidades superiores predomina la debilidad distal.

Los reflejos osteotendinosos están exaltados, pudiendo aparecer clonus. El reflejo cutáneo plantar suele ser extensor en el lado afectado. Ocasionalmente los reflejos osteotendinosos pueden estar disminuidos por interrupción del arco reflejo a ese nivel.

La espasticidad es muy común, se produce generalmente en los miembros inferiores aunque también puede afectar a los superiores.

Puede producir discomfort o dolor por espasmos flexores o extensores e interferir en la higiene personal. También puede dificultar el sueño (2).

La amiotrofia puede ocurrir y suele afectar a los pequeños músculos de las manos. En ocasiones produce neuropatía por atrapamiento nervioso (2).

1.8.5. Afectación de las vías cerebelosas.

Son muy comunes en la EM los síntomas causados por lesiones cerebelosas, tanto vermianas como hemisféricas. La marcha atáxica representa la queja inicial en un 13% de los pacientes (Cook S.d. et al, 2006) (2). La exploración neurológica muestra típicamente disimetría, descomposición de los movimientos complejos e hipotonía, sobre todo en extremidades superiores. Puede observarse temblor intencional tanto en las extremidades como en la cabeza.

Síntomas oculares derivados de afectación vestibulo cerebelosa son el nistagmus, disimetría ocular, ondas cuadradas. El habla puede ser escandida o explosiva. La marcha puede verse dificultada por ataxia truncal.

Los síntomas cerebelosos a menudo se presentan junto con los debidos a afectación piramidal (Cook, 2006) (2).

1.8.6. Afectación cognitiva

La demencia franca es infrecuente en la EM, se presenta en menos del 5%, aunque son muy frecuentes alteraciones cognitivas sutiles. Estudios recientes encuentran que el 34 al 65% presenta deterioro cognitivo diagnosticado con test neuropsicológicos, pudiendo aparecer desde el inicio de la enfermedad. Las alteraciones más

frecuentes aparecen en la memoria, atención y la abstracción. Existe fatiga cognitiva que dificulta la ejecución de pruebas neuropsicológicas mantenidas. Aunque sigue patrones variables, el más común es el de deterioro cognitivo subcortical. Otras alteraciones cognitivas como la afasia, la apraxia o la negligencia son infrecuentes aunque puede aparecer en casos severos con alteración del lenguaje (Bobholz, 2006) (45).

No parece haber asociación entre el deterioro cognitivo, la duración de la enfermedad, el curso de la enfermedad o el tratamiento empleado.

El grado de afectación cognitiva se ha relacionado con la gravedad de la afectación cortical medido mediante RMN (Bobholz, 2006) (45).

1.8.7. Afectación esfinteriana y sexual

La afectación esfinteriana y sexual es muy frecuente en la EM, suele ser paralela a la afectación motora de extremidades inferiores.

Respecto a los síntomas urinarios los más comunes son la alteración de la frecuencia urinaria, urgencia e incontinencia. La urgencia se suele acompañar de dificultad para iniciar la micción de modo voluntario. La historia clínica no es suficiente para conocer el estado real de la micción, es necesario realizar mediciones tales como orina residual. Las alteraciones miccionales se pueden dividir en varios grupos: fallo en el vaciado vesical, fallo en la contención o combinación de ambos (DasGupta et al, 2003) (47).

El patrón urodinámico más frecuente es la hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga. Esta suele asociarse con disinergia entre el músculo detrusor y el esfínter externo de la uretra, de modo que la contracción del detrusor no se acompaña de modo coordinado con la

relajación del esfínter uretral, por lo que aparece micción interrumpida, incontinencia por rebosamiento y vaciado vesical incompleto. La arreflexia del detrusor es rara (DasGupta et al, 2003) (47).

La retención urianaria incrementa el riesgo de infección de orina, sobre todo en mujeres, que a su vez aumentan los síntomas urinarios.

El estreñimiento es más común que la incontinencia fecal. Es debido a la disfunción autonómica así como la disminución de la movilidad general. Por otro lado los pacientes suelen disminuir la ingesta hídrica para evitar la incontinencia urinaria con lo que se agrava el estreñimiento. La incontinencia fecal aparece en relación con el grado de incapacidad, duración de la enfermedad y la presencia de síntomas urológicos (47).

Los síntomas sexuales son también comunes en la EM, no solamente por la propia enfermedad, sino también a causa de factores psicológicos y por efectos secundarios de la medicación. Aproximadamente el 50% de los pacientes se vuelven inactivos sexualmente a causa de la enfermedad y el 20% disminuyen su actividad. Los hombres presentan disfunción eréctil y problemas con la eyaculación. Las mujeres presentan dificultades para el orgasmo aunque el síntoma más frecuente es disminución de la lubricación. Ambos, hombres y mujeres refieren disminución de la libido, si bien recientemente se han descrito casos de hipersexualidad (Confavreux, 2008) (48).

1.8.8. Trastornos afectivos

Los síntomas afectivos aparecen en dos tercios de los pacientes con EM siendo lo más frecuente la depresión. La depresión es más frecuente que en otros pacientes con patologías crónicas. Algunos ensayos recientes han encontrado relación entre el tratamiento con interferon beta y el riesgo a desarrollar depresión (Miller et al, 1999) (42).

La euforia se asocia frecuentemente con afectación mental moderada o severa.

Se ha documentado la asociación entre el trastorno bipolar y la EM. Los síntomas bipolares suelen preceder a otros síntomas neurológicos y se presentan como manía. La labilidad emocional puede ocurrir con exacerbaciones de la enfermedad (Miller et al, 1999) (42).

1.8.9. Otros síntomas característicos

Son característicos de la EM los síntomas paroxísticos sensitivos o motores que ocurren en relación con lesiones desmilitinantes. Así, lesiones del tronco del encéfalo pueden producir diplopia, parestesias faciales, neuralgia del trigémino, ataxia y disartria. La afectación del sistema motor da lugar a contracciones tónicas dolorosas de una o dos extremidades ipsilaterales o incluso de la cara pero muy raramente de las cuatro extremidades o del tronco.

El síntoma paroxístico más frecuente es la neuralgia del nervio trigémino. Clínicamente es indistinguible de los pacientes sin esclerosis múltiple excepto en que aparece en edades más tempranas y los síntomas pueden ser con mayor frecuencia

bilaterales. Los síntomas paroxísticos responden adecuadamente a la carbamacepina.

El fenómeno de Uhthoff es propio de la EM. Consiste en el empeoramiento de los signos y síntomas ya existentes con pequeños aumentos de la temperatura. Probablemente es debido a bloqueos de la conducción que se alcanzan con temperaturas bajas en las fibras desmilitizadas, (Boomer, 2003) (44).

La fatiga es característica de esta enfermedad, aparece en 76% de los pacientes. Se describe como el cansancio físico que no se correlaciona con el grado de actividad realizado. Suele ocurrir durante el día y se alivia parcial o totalmente con el descanso. Parece estar relacionada con los trastornos del sueño. En ocasiones precede a un nuevo brote y persiste cuando la focalidad neurológica del mismo ha desaparecido. No se relaciona con la severidad de la enfermedad (Schwid et al, 2002) (46).

Otros síntomas que pueden aparecer en el curso de la enfermedad, si bien no son característicos de la misma son crisis comiciales, movimientos anormales y narcolepsia. Las crisis epilépticas son más frecuentes en estos pacientes que en la población general, se estima que ocurre en el 2-3% de los pacientes. Son muy infrecuentes las crisis parciales motoras, aunque puede presentar cualquier tipo de crisis. En general, las crisis presentan buena respuesta al tratamiento anticonvulsivante.

1.9. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple

El cuadro clínico de la EM es consecuencia de las lesiones anatomopatológicas observadas en el sistema nervioso central: inflamación, desmielinización, degeneración axonal y gliosis y sus consecuencias electrofisiológicas tales como los bloqueos de la conducción, la hiperexcitabilidad axonal, y la generación de potenciales ectópicos (Smith et al, 2006) (49).

Para poder comprender los mecanismos responsables de la clínica hay que considerar la histología básica del sistema nervioso central. Los nervios están constituidos por haces de fibras nerviosas, que no son más que el axon o prolongación de las neuronas. Las fibras pueden estar recubiertas por una vaina de mielina. Esta vaina está formada por una membrana plasmática modificada de tipo helicoidal que recubre al axón. En el sistema nervioso central la constituyen los oligodendrocitos y en el periférico las células de Schwann. Las vainas de mielina no son continuas sino que se encuentran intercaladas por espacios con gran cantidad de canales de sodio denominados nódulos de Ranvier. La mielina, dada su función de aislante eléctrico, acelera la conducción axonal. La conducción se realiza en las fibras mielinizadas de forma saltatoria a través de los nódulos de Ranvier, siendo más rápida que en las fibras no mielinizadas (Smith et al, 2006) (49).

1.9.1. Esclerosis Múltiple R-R: pérdida de función y brote:

Los pacientes con EM recurrente-remitente se caracterizan por presentar períodos en los que aparecen nuevos déficits neurológicos, o brotes, seguidos a la recuperación completa de los mismos, en los que el paciente se encuentra asintomático.

La principal causa de la clínica de los brotes es la alteración de la conducción axonal en el punto lesionado. Los bloqueos de la conducción se deben principalmente a la desmielinización segmentaria producida por la pérdida de los internodos de mielina, tal y como numerosos estudios han demostrado (Smith et al, 2006) (49).

La desmielinización origina una serie de cambios adaptativos axonales, el más relevante es la configuración en los canales iónicos de la membrana desmielinizada, restaurando así la conducción. El tamaño de la lesión es importante porque los axones se reparan centrípetamente y cuanto más larga sea la lesión más lenta es la reparación. Con respecto a la pérdida de mielina, la ausencia de un único internodo de mielina es suficiente para producirse un bloqueo de conducción.

El denominado “factor de seguridad” para la conducción del impulso nervioso es un concepto útil para comprender los síntomas en la EM. Se define como el exceso de potencial de acción generado por cada nódulo, por ejemplo, un factor de seguridad de 3-5 hace referencia a que dicho nódulo genera un potencial de acción 3-5 veces superior al necesario para despolarizar el siguiente nódulo (Tasaki, 1964) (52). Pequeños cambios en el entorno del axon alteran dicho factor y dañan la conducción nerviosa (Abbot, 2002) (53).

En sus primeros estadios, la desmielinización origina una reorganización y reducción de la densidad de los canales de sodio internodales, que inhibe la propagación del impulso nervioso, si afecta a largos segmentos del axon por encima del umbral de transmisión. Si la conducción se produce se hará a una velocidad muy reducida.

Se ha demostrado que la disfunción de las células gliales produce igualmente alteración de la conducción axonal. Los astrocitos desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis del medio extracelular y en la integridad de la barrera hematoencefálica (Kaplan et al, 1997) (55).

La inflamación juega también un importante papel en la aparición de déficits neurológicos transitorios. Así, pérdidas de función antes atribuidas a la desmielinización ahora se relacionan casi exclusivamente con factores inflamatorios tales como el óxido nítrico, con el edema o con hiperactividad de células T (Miller et al, 1988) (56). En el caso del óxido nítrico, quizás su mecanismo de actuación principal sobre los bloqueos de conducción, dependa del daño a los canales de sodio (Ahern et al, 2000) (57).

Diversos factores extracelulares presentes en lesiones de esclerosis múltiple se han relacionado con alteración de la función neurofisiológica. Algunos de ellos son anticuerpos, citocinas y prostaglandinas.

Es bien conocido también el hecho de que las lesiones pueden producirse también en la sustancia gris, lo que explicaría el deterioro cognitivo de estos pacientes (Kornek et al, 2000) (23).

1.9.2. Esclerosis Múltiple R-R: recuperación de la función y remisión:

Una de las características de la esclerosis múltiple remitente recurrente es la capacidad para recuperarse por completo, al menos aparentemente, tras un brote. Esta recuperación ocurre principalmente en las primeras fases de la enfermedad. Se han identificado tres mecanismos principales responsables de dicha característica, que varían de unos pacientes a otros y dentro de un mismo paciente en el curso de la enfermedad. Estos son la recuperación a través de la resolución de la inflamación, cambios adaptativos y plasticidad neuronal y, finalmente, la reparación de la función de los axones dañados, bien a través de cambios adaptativos o mediante remielinización. Estos mecanismos permiten la restauración de la conducción aunque esta puede ser más lenta.

Los fenómenos de neuroplasticidad local desencadenan un aumento y redistribución de los canales iónicos dependientes de voltaje en los internodos del axón desmielinizado.

La recuperación a largo plazo puede requerir, además de la redistribución de canales iónicos, fenómenos de neuroplasticidad a distancia, es decir, creación de vías nerviosas alternativas a las lesionadas. Se ha demostrado mediante estudios de resonancia magnética funcional que se produce una reorganización funcional adaptativa cortical desde los primeros brotes, consistente en un aumento del reclutamiento de áreas corticales relacionadas con la función afectada que preceden a la recuperación clínica. El grado de reorganización cortical en enfermos más discapacitados está en relación con la extensión del daño estructural del SNC.

La remielinización no sólo repara la transmisión axonal si no que también protege de la degeneración. El proceso de remielinización origina internodos más finos y cortos de lo normal pero conservan la capacidad de conducción de impulsos a elevadas frecuencias (Gledhill et al, 1977) (60).

1.10. Explicación fisiológica de los síntomas clínicos

En la EM, a pesar de que la conducción en los axones desmielinizados pueda ser reparada por completo, ésta persiste más lenta de lo normal, lo cual produce que no sea eficaz a elevadas frecuencias.

Los principales cambios en la conducción son:

1.10.1. Conducción lenta:

Pequeños segmentos de desmielinización dan lugar a grandes incrementos en la latencia en la transmisión de impulsos, produciendo un enlentecimiento en la conducción. Este incremento de la latencia puede ser medido a través del retraso en los potenciales evocados (Schmierer et al, 2002) (61).

1.10.2 El fenómeno de Pulfrich:

Consiste en la percepción de objetos con trayectoria recta como trayectoria curva cuando se interpone un filtro absorbente de la luz. En los pacientes con EM se produce sin necesidad de filtro debido al retraso en la conducción de un nervio óptico con respecto a otro.

1.10.3. *Conducción de pares de impulsos.*

Dado que el período refractario está aumentado en las fibras desmielinizadas se dificulta la transmisión de dos impulsos nerviosos muy próximos temporalmente (61).

- Conducción de trenes de impulsos.

La máxima frecuencia de conducción disminuye progresivamente a medida que aumenta el número de potenciales de acción que se quieren transmitir debido a que el período refractario se acumula con estímulos repetitivos. Esta puede ser la explicación para la desaturación de los colores o visión borrosa que experimentan los pacientes tras una fijación prolongada de la mirada, o la debilidad tras caminar incluso distancias cortas (61).

1.10.4. *Fenómeno de Uhthoff*

Consiste en el empeoramiento de los signos y síntomas ya existentes con pequeños aumentos de la temperatura. Los incrementos en la temperatura producen bloqueos transitorios en la conducción, al reducir la duración en el potencial de acción en el nodo previo al segmento desmielinizado (Paintal 1966) (62). Las variaciones en la duración del potencial de acción son causadas por la diferencia en el coeficiente de temperatura para la activación e inactivación de los canales de sodio, siendo mayor para la inactivación (Davis et Schauff 1981) (63).

Parece ser que en este fenómeno también se encuentra implicado el óxido nítrico, cuya producción en los leucocitos disminuye a menor temperatura por el aumento de noradrenalina plasmática que a su vez reduce las citocinas proinflamatorias (Beenaker et al 2001) (64).

1.10.5. Fatiga

Se describe como el cansancio físico que no se correlaciona con el grado de actividad realizado. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos de la fatiga, entre los que se encuentran cambios en los neurotransmisores, alteraciones del eje neuroendocrino, disfunción del sistema nervioso central a nivel del área límbica, ganglios basales o el hipotálamo. También puede contribuir el hecho de que los pacientes con EM tienen que activar mayor superficie de corteza cerebral que los sujetos sanos para realizar actividades diarias (Pantano et al 2002) (65).

1.10.6. Hiperexcitabilidad y fenómenos positivos

La hiperexcitabilidad es la capacidad de los axones para producir potenciales de acción de forma espontánea. En la EM este es el resultado de la desmielinización y los cambios posteriores para restablecer la conducción interrumpida. La desmielinización es la responsable de síntomas positivos como las parestesias, neuralgia del trigémino, dolor, mioquimia, sensaciones provocadas por movimiento y otros síntomas paroxísticos de la enfermedad.

La hiperexcitabilidad da lugar a trenes de impulsos ectópicos que se conducen desde la región desmielinizada en ambas direcciones, centrípeta y centrífuga. Parece que en parte es debida a una expresión atípica de los canales iónicos, por ello, fármacos que los bloquean, como la Carbamacepina o la Lamotrigina, son efectivos en el tratamiento de estos síntomas (Kapoor et al, 1993) (67).

En algunas ocasiones los potenciales de acción que penetran en la región desmielinizada originan un potencial que viaja en la dirección opuesta, un potencial reflejo (Howe et al, 1976) (66).

Además de hacerse anormalmente activos los axones desmielinizados pueden volverse mecanosensibles, de este modo un movimiento del cuerpo que produzca pequeñas deformaciones del sistema nervioso central dan lugar a impulsos ectópicos. Este mecanismo explicaría el **fenómeno de Lhermitte** (sensación de descarga eléctrica que desciende a lo largo de toda la médula espinal e incluso de las extremidades con la flexión del cuello) y la percepción de luces al movilizar el globo ocular en la neuritis óptica.

Algunos síntomas paroxísticos se explican por la conducción anómala desde vías nerviosas próximas a los axones desmielinizados, sin mediación de sinapsis, únicamente por contigüidad (66).

1.10.7. Dolor

El dolor es un síntoma común en pacientes con esclerosis múltiple. Es debido a múltiples causas, así por ejemplo en la espasticidad a factores isquémicos y mecánicos y en la neuritis óptica al estrechamiento meníngeo. Lo más característico es el dolor neuropático, en el cual se encuentra implicados diversos mecanismos. La propia desmielinización con descargas anómalas en los axones nociceptivos es la causa más conocida y aceptada. También juegan un importante papel la activación de canales iónicos y la cascada inflamatoria que libera diferente citocinas, entre la que se encuentra el TNF (Sorkin et Doom, 2000) (68).

1.11. Formas progresivas: pérdida permanente de la función

En las formas progresivas, tanto primarias como secundarias, se produce una pérdida de la función que no sólo no se recupera sino que se incrementa con el tiempo. Los mecanismos implicados en la pérdida completa de la función son los bloqueos persistentes de la conducción y la degeneración axonal.

Como ya se ha descrito en este mismo capítulo, la conducción interrumpida por la desmielinización es reparada pero no se restablece por completo. Esta situación es debida, en parte, al hecho de que la conducción en los axones desmielinizados requiere condiciones óptimas de concentración de iones en el medio extracelular y una temperatura adecuada. También contribuye a los bloqueos de conducción la presencia de un internodo demasiado largo previo a la región desmielinizada o la remielinización parcial de la lesión (69).

La pérdida axonal es responsable en gran parte del aumento de pérdida de funcionalidad y del grado de discapacidad a lo largo de la enfermedad. Se reconocen al menos dos patrones de degeneración axonal. El primero ocurre en el momento agudo del brote siendo proporcional a la intensidad de la inflamación. El segundo tiene lugar de modo lento en las placas crónicas desmielinizadas (Kornek et al 2000) (69).

En la pérdida cortical y de axones inactivos están implicados los factores de crecimiento, cuya producción está disminuida por la alteración de las células de estirpe glial. La pérdida axonal afecta tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris.

Numerosos estudios apuntan que el daño axonal en la EM está directamente relacionado con la intensidad de la respuesta inflamatoria.

Como ya se ha comentado, son varios los mecanismos que actúan en la respuesta inflamatoria (69)

1.12. Diagnóstico

El diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) es clínico. No obstante, cada vez tienen más relevancia las pruebas complementarias, tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los potenciales evocados. Actualmente estos tests se han incluido en los criterios diagnósticos de EM.

La clave para el diagnóstico de EM se basa en dos pilares:

a) Por un lado la demostración de la diseminación en el espacio y en el tiempo de las lesiones desmielinizantes. La diseminación en el espacio hace referencia a la afectación de diferentes regiones del sistema nervioso central, y la diseminación en el tiempo a la afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

b) Por otro lado, se basa en la exclusión de otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de EM y la demostración de otros hallazgos característicos de la enfermedad en RMN y LCR.

1.12.1. Criterios diagnósticos

En 2001 se establecieron los criterios de McDonald, revisados posteriormente en 2005 (Polman et al.) (71), y posteriormente en 2010 (195), que son los empleados en la actualidad (ver Figura 1). Los criterios son fundamentalmente clínicos, apoyados por las pruebas diagnósticas, que pretenden demostrar la diseminación en el espacio y en el tiempo cuando la clínica es insuficiente.

Un brote se define como la aparición de síntomas neurológicos nuevos o el empeoramiento de alguno/s previo/s, que aparece al menos 30 días después del inicio del síntoma o signo previo, que persiste al menos 24 horas, y que se acompaña de cambios objetivos en la exploración neurológica.

Figura 1. Criterios de Mc-Donald 2010

2010 Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM		
El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio.		
Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones O Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➢ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O ➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por ➢ Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O ➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O ➢ Se espera un segundo ataque clínico
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por ➢ ≥1 lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); O ➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC Y Diseminación en tiempo demostrada por ➢ Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; O ➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; O ➢ Se espera un segundo ataque clínico
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) Y por lo menos 2 de estos 3 criterios: ➢ Diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥1 lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; ➢ Diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥2 lesiones T2; O ➢ LCR positivo
Abreviaciones: LCR - Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central		

Fuente: Polman et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011. 69: 292-302 (195)

El LCR positivo en estos criterios revisados de McDonald queda establecido por la presencia de BOC y un índice elevado de IgG.

Si se cumplen los criterios indicados y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico, el diagnóstico es de “esclerosis múltiple”. Si se sospecha EM, pero los criterios no se cumplen totalmente, el diagnóstico es de “esclerosis múltiple posible”. Si existe otro diagnóstico

durante la evaluación que explique mejor el síndrome en su conjunto, el diagnóstico es de “no esclerosis múltiple”.

Existen otros criterios que aunque más antiguos, se siguen usando en la clínica, y son los criterios de Poser (1983), que detallamos en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Poser (1983)

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

Fuente: Poser et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983;13-227 (175)

1.13. El LCR y su importancia en el diagnóstico

1.13.1. Generalidades

En 1935 Thomas Rivers (Rockefeller Institute NY), estableció el concepto de EM como enfermedad autoinmune, mediante la producción de encefalitis alérgica experimental (EAE) por inoculación de tejido neural en monos (Moreira et al, 2002) (76). Fue en 1942 cuando Kabat y sus colaboradores (199) identificaron proteínas anormales, inmunoglobulinas (Ig), en el LCR de personas que padecían EM. Se llevaron a cabo numerosos estudios electroforéticos, pero fue Lowenthal, en 1960 (78), el que demostró el potencial diagnóstico del LCR en virtud de las bandas observadas en la región de las gammaglobulinas al realizar la electroforesis de las proteínas del LCR de pacientes con EM. La identificación de las bandas oligoclonales (BOC) como inmunoglobulinas G se la debemos a los estudios realizados por Link (79), y el trabajo de Tourtellotte en 1980 (81) dió evidencias de la invariabilidad de dichas BOC con el tiempo en pacientes con esclerosis múltiple. Todos los resultados obtenidos no sólo pusieron de manifiesto la importancia de la determinación de las BOC como prueba diagnóstica, sino que evidenciaron claramente que el sistema inmune juega un papel determinante en la enfermedad. La irrupción de la resonancia magnética nuclear (RMN) craneal como prueba paraclínica de creciente importancia en el diagnóstico de la enfermedad relegó a un segundo plano la importancia del LCR, pasando a ser una prueba de laboratorio que sólo en los casos dudosos se utilizaba para descartar otras posibles patologías neurológicas.

Con el avance de la técnica y los programas de alta resolución de imagen, la RM se ha reafirmado como una técnica esencial en la EM ya

que detecta lesiones características, permite estudiar la evolución de la enfermedad y se utiliza como marcador de eficacia terapéutica.

Entre los años 1972 y 1979 se estableció la utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de la EM, al demostrarse la ocurrencia de desmielinización y la presencia de correlaciones neurofisiológicas mediante hallazgos histológicos (Smith et al, 1979) (83).

Tanto la RMN como los potenciales evocados, cuentan con una gran ventaja a su favor frente a la obtención del LCR al ser técnicas no invasivas. En el caso de la punción lumbar, el paciente debe estar informado de los riesgos de la prueba, si bien en la mayoría de los casos la realización de la misma se lleva a cabo sin más consecuencia que un periodo de reposo posterior a la extracción.

Sin embargo, en la última década, el LCR ha ido recuperando nuevamente la importancia que en su momento tuvo. Este hecho queda reflejado en la gran cantidad de publicaciones descritas en los últimos años, cuyo principal objeto de estudio vuelve a ser este preciado fluido. El gran avance de las técnicas para la investigación es el principal responsable de este hecho, al mejorar ostensiblemente la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados en los laboratorios en la actualidad para el estudio del LCR (84).

1.13.2. Síntesis intratecal de inmunoglobulinas

1.13.3. Cuantificación

La cuantificación de la secreción intratecal de IgG se realiza mediante nefelometría y queda reflejada mediante distintas fórmulas (Burcet et al, 2000) (84), de las cuales la más utilizada en la actualidad es la de Tibbling-Link, al introducir en la ecuación la cuantificación de la albúmina como moderador de los niveles de inmunoglobulina (Tibbling et al, 1977) (85). De una manera más visual, la cuantificación es observada mediante el Reibergrama, en el cual se representa mediante eje de abscisa y ordenada las relaciones correspondientes a las cantidades de albúmina en LCR/suero e IgG en el LCR/suero respectivamente, contenidos en el LCR, en función de una línea base que sirve de patrón para poder obtener el porcentaje de secreción intratecal que presenta un paciente (Reiber et al, 1987) (86).

Se considera como valor normal un índice de Link por debajo de 0,5, no claramente patológico entre 0,5-0,7 y patológico $\geq 0,7$. Con los datos de cuantificación nos informamos de manera rápida, del estado inflamatorio del sistema nervioso central y de la barrera hematoencefálica (BHE). Comparando los valores normales de las proteínas en el suero y en el LCR, se puede conocer si la BHE presenta alteraciones en su permeabilidad.

1.13.4. BOC: la medida cualitativa de la secreción intratecal:

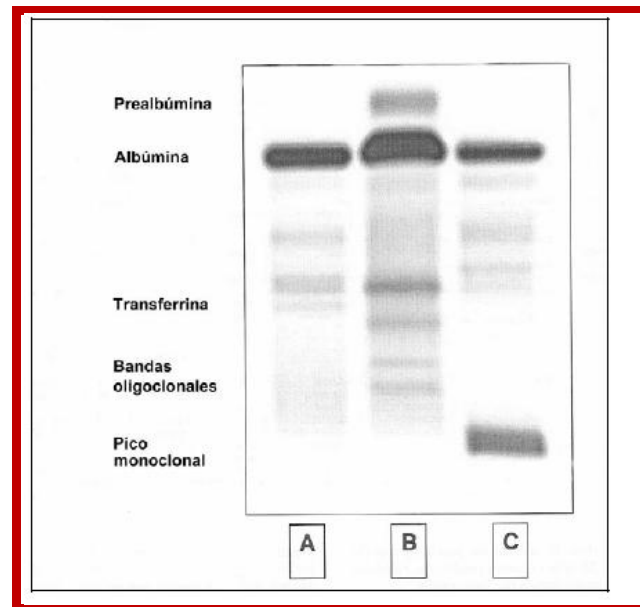
El término banda oligoclonal se acuñó basándose en la premisa de que en enfermedades neurológicas inflamatorias como la EM, un número altamente restringido de clones de células-B se accionaban dentro del sistema nervioso central en el LCR y se transformaban en células plasmáticas que secretaban Inmunoglobulinas. Cada clon producía una Inmunoglobulina específica que presentaba una movilidad electroforética característica (Link et al, 2006) (87).

En la práctica se han descrito 5 tipos de patrones que se pueden observar como resultado de la detección de las bandas oligoclonales de IgG en el LCR de los pacientes (Thompson et al, 2006) (88):

- **Tipo 1:** es normal, con una respuesta policlonal tanto en suero como en LCR.
- **Tipo 2:** es una respuesta típica oligoclonal (bandas discretas de IgG) en el LCR, con una respuesta paralela normal (policlonal) en el suero.
- **Tipo 3:** patrón oligoclonal tanto en suero como en LCR, pero difieren en los puntos isoeléctricos de las bandas y/o en la altura de las tasas de los picos relativos entre las bandas de las dos muestras. Se denomina también patrón “mayor que”, puesto que hay un número mayor de bandas oligoclonales en el LCR frente al suero.
- **Tipo 4:** se ha denominado “patrón en espejo” porque el patrón oligoclonal en el suero y en el LCR es esencialmente el mismo.
- **Tipo 5:** es la respuesta monoclonal típica de las paraproteínas y muestra de forma grosera 3-5 bandas espaciadas regularmente.

Se consideran positivos los tipos 2 y 3, siempre y cuando el número de BOC de IgG diferentes en el LCR frente al suero sea ≥ 2 . En la Figura 2 se muestran algunos de estos patrones mencionados.

Figura 2. Bandas oligoclonales de IgG en la esclerosis múltiple



A: suero del paciente, B: líquido cefalorraquídeo del paciente. C: control con una gammapatía monoclonal. El líquido cefalorraquídeo del paciente contiene dos bandas distintas que no aparecen en el suero. Se observa una banda prominente de prealbúmina. La banda de transferrina, representa la transferrina desializada, también llamada proteína tau y $\beta 2$ -transferrina, es de mayor densidad y migra hacia la región gamma, hecho característico del líquido cefalorraquídeo. La pequeña cantidad de transferrina dializada apenas se observa en este gel de agarosa.

Fuente: Rodríguez et al. Líquido Cefalorraquídeo. Laboratorio central. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. 2006 (196)

1.13.5. Determinación de BOC de IgG

Al igual que el avance de la RMN ha supuesto una evidente mejora para la valoración de la carga lesional y la atrofia, la determinación de las BOC mediante isoelectroenfoque (IEF) (Staugaitis et al, 1985) (89), fue el primer avance técnico para la mejora de la prueba. Pero lo que definitivamente aumentó la sensibilidad de la misma es el proceso de detección mediante el uso de anticuerpos frente a inmunoglobulina G humana, bien sea por transferencia e inmunodetección posterior o por inmunofijación. En el artículo publicado por Lunding y Midgard (90), en el año 2000, se realizó un estudio comparativo entre la detección de la síntesis intratecal de IgG mediante la determinación de las BOC por isoelectroenfoque seguido de inmunofijación y la obtención de las mismas por el procedimiento de electroforesis en gel de agarosa. Se comparaban a su vez los resultados obtenidos con la cuantificación reflejada mediante el índice de Tibbling-Link. La investigación demostró que la sensibilidad se duplicaba al trabajar con isoelectroenfoque seguido de inmunofijación frente a la electroforesis en agarosa, siendo también más sensible que la cuantificación de la secreción intratecal de IgG (Fortini et al, 2003) (91).

Fortini (91) compara los resultados del IEF seguido de transferencia e inmunodetección, con la electroforesis de agarosa de alta resolución, llegando también a la conclusión de la mayor sensibilidad del primer método para la determinación de BOC de IgG en muestras de pacientes neurológicos.

Más recientemente, un artículo publicado en 2005 concluye que la cuantificación de la secreción intratecal de inmunoglobulina G puede

ser útil en el sentido de que es una medida fácil y rápida de obtener, pero no puede reemplazar a la determinación cualitativa de las BOC de IgG mediante isoelectroenfoque porque este último es el método más sensible para detectar anomalías en la IgG del LCR de pacientes con enfermedades desmielinizantes (Mayringer et al, 2005) (92).

1.13.6. Sensibilidad y especificidad de las BOC

A medida que el número de pacientes en los estudios ha ido aumentando, y como consecuencia de los distintos sistemas de detección y tratamiento del LCR, se ha obtenido una gran disparidad en cuanto a la especificidad y sensibilidad de la prueba diagnóstica. Numerosos artículos han calculado estos parámetros para su propio laboratorio. En el caso del método de isoelectroenfoque seguido de inmunodetección, para pacientes con EM hemos encontrado una variabilidad en la sensibilidad que oscila entre el 95 (Ohman, et al.) (93) y el 100% (Kostulas, et al; (94) y en la especificidad, entre el 82,5% (Falip M, et al.)(95) y el 92,5% (Luisa M Villar, et al.) (96) La enorme investigación realizada en este campo, sobre todo en la última década, ha hecho que se publique en el año 2005 un consenso para incrementar la especificidad de la prueba y minimizar el número de falsos diagnósticos. Se recomienda para ello el uso de criterios clínicos y para clínicos incluyendo la RM, los potenciales evocados y el análisis del LCR (97).

En el escrito, refrendado por investigadores de reconocimiento mundial, se pone de manifiesto que las variadas sensibilidades y especificidades que se obtienen son debidas a los distintos tratamientos de la muestra y los diferentes métodos seguidos para

realizar las pruebas en el laboratorio y plantea una serie de puntos a seguir para llegar a un estándar mínimo aceptable que nos permita comparar resultados. El sistema recomendado es el isoelectroenfoco seguido de alguna técnica de inmunodetección bien sea mediante transferencia e incubación o mediante fijación con anticuerpos (Freedman et al, 2005) (97).

No obstante, métodos nuevos, variantes de los anteriores, parecen representar una alternativa atractiva en las determinaciones de las inmunoglobulinas que provienen de la síntesis intratecal. Los distintos reactivos utilizados en la fase final de la detección de las bandas son los que juegan un papel diferenciador respecto a los procedimientos previos. (Richard et al, 2002) (98), (Sábada et al 2004) (99).

BOC en los pacientes con síndrome neurológico aislado

Las investigaciones en los últimos años están centradas en el diagnóstico precoz de la EM y en la búsqueda de factores pronósticos del desarrollo de la enfermedad. Así, los síndromes neurológicos aislados (SNA) han pasado a ser una de las principales fuentes de investigación en la EM, pasando a ser el estudio del LCR de estos pacientes también de alto interés.

Existen varios artículos que valoran la presencia de bandas oligoclonales en pacientes con SNA, como la ayuda necesaria asociada a los criterios de RMN para un temprano diagnóstico diferencial, presentando estos pacientes un factor de riesgo adicional para su conversión a esclerosis múltiple definida (EMCD) (Sastre et al, 2003) (100), (Rot et al, 2005) (101).

En un artículo publicado en el 2006 por el grupo de Álvarez Cermeño y Luisa María Villar, se evalúa el nuevo método de

detección de BOC de IgG desarrollado en su laboratorio, frente a los criterios de RM para predecir la conversión de SNA a EMD. Para estos investigadores, la presencia de BOC de IgG es altamente específica (94,1%) y sensible (91,4%) para predecir una pronta conversión a esclerosis múltiple (Masjuan et al, 2003) (102).

Presencia de una única banda monoclonal de inmunoglobulina intratecal

Pocos estudios se han llevado a cabo con pacientes que presentan este tipo de patrón de banda, pero los realizados hasta ahora parece que coinciden en sus conclusiones. En el año 2003, Davies y colaboradores llevaron a cabo un estudio realizado con 31 pacientes que presentaban patrón de banda única. Los resultados mostraron que los pacientes que desarrollaron posteriormente más bandas oligoclonales eran principalmente diagnosticados de EMCD o bien presentaban un síndrome neurológico aislado debido a desmielinización. Los pacientes cuyo LCR presentó normalidad o mantuvo el patrón de banda única no eran casos de EM (Davis et al, 2003) (103).

En el 2004, Franciotta mostraba, tras sus resultados, que el patrón de banda única podía ser “la punta del iceberg” de la posterior respuesta oligoclonal, apoyando así los resultados obtenidos por el grupo de Davies. Un posterior estudio con un grupo de muestra más amplio, publicado en el 2005, corroboró de nuevo los resultados anteriormente obtenidos (Fracciotta et al, 2004) (105).

1.13.7. La IgA y la IgM

Las BOC de IgA e IgM también aparecen en los pacientes con EM, aunque no de manera tan característica como las de IgG (Leary et al, 2002) (106), (Villar et al. 2003) (107). Sobre la IgA y su implicación en el mecanismo inmunológico de la enfermedad hay poco descrito y con resultados contradictorios. En 2004, un grupo del hospital universitario de Suecia estudió el valor pronóstico de los índices de IgA e IgG del LCR en pacientes con EM. En el estudio retrospectivo de 68 pacientes escogidos entre los años 1980-1988, de los cuales aún vivían 61, se observó que el índice de IgA era significativamente más alto que en los fallecidos, sugiriendo que los anticuerpos IgA pudieran competir y proteger contra la degradación de la mielina causada por IgM e IgG en la esclerosis múltiple. El estudio justifica así la necesidad de una investigación prospectiva que verificara los resultados (Vrethem et al 2004) (108). En un artículo publicado en 2005, mediante estudios inmunohistoquímicos se demostraba una infiltración de células plasmáticas positivas para el dímero y polímero IgA1 y A2 en los espacios periventriculares, en las lesiones parenquimatosas de EM y en la sustancia blanca adyacente. Mediante doble tinción de inmunofluorescencia se mostraron enlaces de anticuerpos frente a IgA en axones y en las paredes de los microvasos en las áreas de actividad e inactividad crónica de desmielinización, observándose daño axonal en esas zonas. Los resultados sugieren que las IgA en el SNC pudieran contribuir al daño axonal en la EM (Zhang et al, 2005) (109).

En cuanto a las IgM, los estudios realizados en España por el grupo de Álvarez Cermeño y Villar, sugieren que la presencia de bandas de

IgM en el LCR pudiera estar asociada a un peor pronóstico de la enfermedad a largo plazo (Villar et al.2005) (110). En 2005, el mismo grupo de investigación, tras el estudio de 15 pacientes que presentaban anticuerpos intratecales IgM anti-lípidos de la mielina, encontró que los pacientes con SNA incluidos en el estudio sufrían más tempranamente un segundo brote (90% tenían un brote antes de los 8 meses), y en general tenían mayor número de brotes y discapacidad cuando eran comparados con un grupo de 33 pacientes de EM que carecían de dichas bandas.

Un artículo muy reciente apoya esta teoría, verificando en su estudio una posible relación entre el índice de IgM (punto de corte 0,1) y la evolución clínica de la enfermedad mediante la evaluación del estatus clínico que en ese momento presentaban los pacientes (Perini et al 1977) (111).

Asimismo un grupo holandés publica, tras su estudio, la relación entre la carga lesional y el índice de IgM, defendiendo de nuevo el papel patogénico de la IgM en la EM (Jongen et al, 2007). En contraposición a esta hipótesis, los datos obtenidos por Schneider y colaboradores, publicados también en 2007, no sostienen la idea de que la presencia de las BOC de IgM en el LCR pueda predecir un curso desfavorable de la enfermedad. En la investigación realizada no se detecta correlación entre la presencia de las BOC de IgM, ni el índice de IgM y el riesgo de conversión a EMCD durante el seguimiento de la población en estudio. De 42 pacientes con SNA, 31 presentaban BOC de IgM, no encontrando diferencias entre ambos grupos (Schneider et al, 2007) (112).

1.13.8. Ausencia de BOC en pacientes con EM

Como hemos visto, la presencia de BOC de IgG en LCR es de gran importancia para el diagnóstico. La causa por la cual en algunos pacientes con EMCD no se observa la aparición de estas inmunoglobulinas G en el LCR ha sido objeto de interés por parte de los investigadores. Ya en 1996 un estudio en pacientes con EM y bandas negativas, presentado por Zeman, concluía que los diagnósticos de pacientes que no presentaban bandas en su LCR debían tomarse con precaución, y que estos casos parecían estar relacionados con un pronóstico relativamente benigno de la enfermedad (Zeman, 1996) (113).

En el año 2003, Mesaros (114), en un estudio comparativo entre pacientes con EMD que presentaban presencia o ausencia de BOC de IgG, revela no encontrar diferencias significativas en los parámetros clínicos y neurofisiológicos entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, encontró una tendencia hacia un mejor pronóstico de la enfermedad en los pacientes de EM con BOC de IgG negativas (Mesaros et al, 2003) (114). Esta conclusión también fue apoyada más tarde por un grupo portugués en el año 2005. En el artículo quedan reflejadas las diferencias altamente significativas en la correlación entre la presencia o ausencia de BOC de IgG en el LCR y la severidad de la enfermedad. Así, los pacientes con un patrón negativo presentaban un curso más benigno de la enfermedad, en función del índice de progresión de Poser calculado y en comparación a los pacientes con BOC positivas. En contraposición, no encontraban relación estadísticamente significativa entre los resultados de las BOC de IgG y otros

parámetros clínicos, como el sexo, curso clínico y duración de la enfermedad (Poser et al 1982) (115), (Sá et al 2005) (116).

En el año 2006, un grupo italiano describe en un grupo de 209 pacientes con esclerosis múltiple remitente- recurrente (RR), 22 (10,6%) no presentaban BOC de IgG, y que estos pacientes tenían una progresión clínica más favorable y un número de placas significativamente menor en la RMN basal respecto al grupo con BOC positivas. Concluyen en el artículo que la ausencia de BOC unido a un menor número de lesiones en T2 en la RM basal son factores pronósticos favorables e influyen positivamente en la respuesta clínica al interferón beta en pacientes con EMRR (Annunziata et al, 2006) (117).

1.13.9. Secreción intratecal: relación con la patogénesis de la EM

Aunque evidencias inmunológicas e histológicas actuales sostienen que las células B juegan un rol importante en la patogénesis de la EM, a día de hoy no se conoce cuál es su función real en el desarrollo de la enfermedad (Lassman et al 2001) (118), (Corcione et al. 2004) (119). En cuanto al particular significado de la secreción intratecal en la patogénesis de la enfermedad, los resultados obtenidos de los estudios realizados para descifrar los antígenos específicos de las bandas oligoclonales tampoco son concluyentes para poder entender la patogénesis de la lesión. Aunque un gran número de proyectos de investigación se han centrado en cómo tiene lugar la producción de los autoanticuerpos, encontrándose reactividad frente a muy diversos factores como la mielina y la glicoproteína oligodendrocítica, glicolípidos, antígenos axonales, componentes endoteliales, neurofilamento, proteínas de estrés y

herpes virus tipo 6 (Derfuss et al, 2005) (124), sin embargo ninguno parece ser específico para esclerosis múltiple. Un artículo del año 2006 propone la implicación de las células B en la patogénesis de la EM y que la Ig y/o las células B pueden jugar un papel mediando o regulando la respuesta inmune en los momentos críticos de la enfermedad, independientemente de su función como anticuerpo. Concluye exponiendo que las estrategias terapéuticas dirigidas hacia las células B/Ig pueden ser efectivas en la EM (Antel et al, 2006) (125), (Owens et al, 2006) (126).

1.14. El Reibergrama

El Reibergrama es la representación gráfica de la fórmula de Reiber y Felgenhauer (Figura 3A). Es un diagrama donde básicamente se analiza de forma integrada la funcionalidad de la barrera sangre - LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas que, de forma aislada, no lograrían tener un mayor impacto en el diagnóstico de algunas enfermedades asociadas a determinados patrones. Las determinaciones que deben cuantificarse para confeccionar un Reibergrama son albúmina, IgA, IgM e IgG tanto en LCR como en el suero. La razón LCR/suero (Q) es el cociente obtenido de la división entre la concentración de cada determinación en LCR y en suero, de acuerdo a la fórmula de Reiber y Felgenhauer (Figura 3A).

(Reiber, 1998) (127).

El Reibergrama consta de las siguientes partes (Figura 3B):

- Líneas verticales para indicar los rangos de referencia según la edad para la razón albúmina. Un incremento de la razón albúmina indica disfunción de la barrera sangre- LCR.

- Una línea hiperbólica discriminadora que separa el rango de referencia para la fracción de inmunoglobulina derivada de la sangre por debajo de la línea, de la fracción de IgG sintetizadas intratecalmente por encima de esa línea. Esta función hiperbólica fue introducida primeramente a partir de la observación de miles de determinaciones de QIgG contra Qalbúmina y luego fue apoyada por la teoría de difusión molecular / flujo del LCR.

Los rangos de referencia para las razones LCR/suero del Reibergrama se apoyan en la línea discriminadora superior (Q límite) dibujada más fuerte en la figura y el borde inferior (Q bajo). Esas líneas para la IgG, IgA e IgM siguen funciones hiperbólicas. El Reibergrama usa una escala logarítmica que cubre los rangos más frecuentes para las proteínas, siendo para la Qalb desde 1,5 a 150×10^{-3} y para las QIgG, QIgA, y QIgM desde 0,3 hasta 150×10^{-3} .

Las líneas de puntos indican la magnitud de la fracción de Ig sintetizada intratecalmente (FI=20, 40, 60,80%). La fórmula de Reiber y Felgenhauer calcula la fracción de IgG sintetizada en el SNC en mg/l. Es una ecuación hiperbólica que tiene diferentes coeficientes según la inmunoglobulina en estudio. Esta ecuación corrige el aumento de la proteína transudada desde el suero por la rotura de la BHE, dado que, al progresar ésta, las moléculas más grandes (incluida la IgG) traspasan dicha estructura cada vez más fácilmente. Las concentraciones de albúmina e IgG en el LCR se expresan en mg/l, y en el suero, en g/l. Se ha descrito que el índice de Reiber es más exacto en la valoración de la producción local de IgG en el SNC que otros índices y fórmulas. (198)

Los valores de QIgG, QIgA y QIgM por encima de la línea de discriminación hiperbólica, indican una síntesis intratecal. La cantidad de inmunoglobulina sintetizada localmente liberada al LCR puede ser

expresada como contribución del LCR a la concentración total encontrada en ese líquido biológico o como fracción intratecal de inmunoglobulina (FIlg), refiriéndose a la Inmunoglobulina local, o sea la cantidad de inmunoglobulina que se sintetiza localmente como porcentaje de la concentración total de inmunoglobulina que se encuentra en el LCR (Reiber et al 1987) (86).

La fracción intratecal (FIlg) se prefiere para el análisis de rutina porque la contribución de inmunoglobulina sintetizada localmente expresada en mg/L depende de la función de la barrera sangre-LCR. En contraste la FIlg referida en tanto por ciento del total de inmunoglobulina en LCR es independiente de la velocidad de flujo del LCR y ofrece mejores términos para definir el predominio de síntesis intratecal entre las diferentes clases de inmunoglobulinas.

La línea hiperbólica más oscura señala el límite (Qlímite) entre el aporte de inmunoglobulina de la sangre y del LCR, y la inmunoglobulina debida a la síntesis local. De esta manera, si al ubicar el resultado del estudio éste cayera por encima de la curva, podemos afirmar que hay síntesis local de inmunoglobulina.

Las curvas porcentuales nos darían la fracción de inmunoglobulinas sintetizada, o sea el porcentaje de inmunoglobulina fabricada en el LCR con respecto al total de inmunoglobulina que se encuentra en este líquido biológico.

El Reibergrama actual conserva las cinco zonas reportadas para el gráfico de Reiber correspondientes a la fórmula de 1980. Esto quiere decir que se pueden perfectamente delimitar 5 zonas en el Reibergrama (179).

En la figura 3B ilustramos el Reibergrama con sus 5 zonas delimitadas para el diagnóstico.

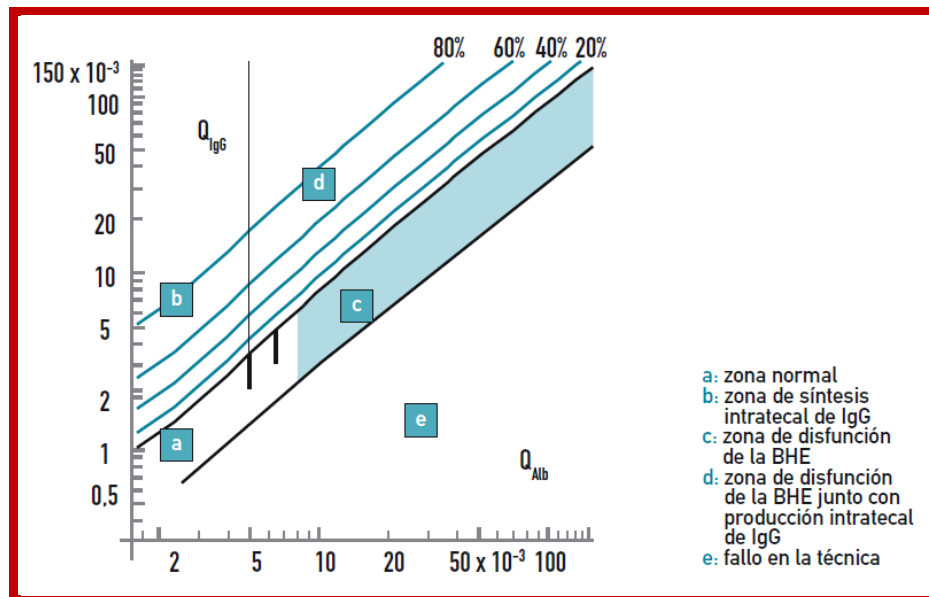
Figura 3A. Fórmula de Reiber y Felgenhauer

$$\text{SIT de IgG (mg/l)} = \left\{ \text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{suero}} - \left[0,8 \times \left(\frac{\text{Alb}_{\text{LCR}}}{\text{Alb}_{\text{suero}}} \right)^2 + 15 + 1,8 \right]^{1/2} \right\} \times \text{IgG}_{\text{suero}}$$

Alb: albúmina; SIT: síntesis intratecal.

Fuente: Alvarez et al. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. Sociedad Española de Neurología, 2005. (198)

Figura 3B. Reibergrama



Fuente: Alvarez et al. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. Sociedad Española de Neurología, 2005. (198)

El Reibergrama permite conocer la condición de la barrera sangre – LCR y si hay síntesis de inmunoglobulinas. Pero esto no es todo. Para el laboratorio ofrece la ventaja de poder comprobar parte del aseguramiento de la calidad del análisis y puede sugerir al neurólogo o al clínico la posibilidad de un análisis adicional para llegar a un diagnóstico siempre en comunicación con el neurólogo o clínico. (Dorta Contreras, 1991) (128).

Al especialista clínico si se le ofrecen otras informaciones adicionales como los antecedentes y síntomas del enfermo, puede tener la

posibilidad de descartar un grupo de enfermedades, existe una posibilidad de saber que estamos en presencia de una infección oportunista (zona c), una enfermedad desmielinizante (zona b), una tuberculosis cerebral o una neuroborreliosis (zona d).

La utilización del Reibergrama también podría contribuir a conocer la causa de la enfermedad en el caso de que esté producida por un microorganismo (con otras pruebas adicionales como el índice de anticuerpo) que provoca el proceso inflamatorio.

De acuerdo con este punto anterior se podría llegar al diagnóstico precoz de un proceso inflamatorio crónico ó desmielinizante como la esclerosis múltiple (zona b). Además, se podrá detectar la presencia de un tumor metastásico intratecal, monitorizar la eficacia de terapias y el curso de una enfermedad, así como saber el origen orgánico cerebral de síntomas psiquiátricos, la detección temprana de una infección posquirúrgica o el pronóstico clínico resultado de una hipoxia o infarto cerebral (Reiber et al, 1998) (127) a partir de pistas que se abren cuando se realiza el Reibergrama.

Se ha podido comprobar el patrón típico del Reibergrama en meningoencefalitis virales, bacterianas y eosinofílicas en pacientes pediátricos (Dorta Contreras et al, 1995) (131). También se han aplicado los Reibergramas en el estudio de la síntesis intratecal de subclases de IgG en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Dorta Contreras et al, 1998) (131) y en pacientes con neuropatía epidémica cubana (Dorta Contreras, 1998) (132).

Los Reibergramas se han utilizado también para el estudio de otras proteínas no inmunoglobulinas como el antígeno carcino embionario (Jacobi et al, 1986) (135) y la enzima convertidora de angiotensina.

El Reibergrama puede ser utilizado para evaluar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en líquido cisternal y ventricular además del lumbar si tenemos en cuenta la conversión al valor normal de QAlb.

En la Esclerosis Múltiple en concreto el Reibergrama muestra producción de síntesis intratecal de IgG (Reiber, 1998) (129).

1.15. Índice de Link:

El índice de Link ó de IgG por la fórmula de Link, establece una corrección para eliminar la contribución o el efecto del paso de las inmunoglobulinas plasmáticas hacia el sistema nervioso central en condiciones de funcionalismo normal de la barrera hematoencefálica, teniendo en cuenta a la vez el paso de proteínas por alteración de esta barrera. Constituye el indicador más utilizado de todos los índices establecidos mediante la medición de las concentraciones de las distintas proteínas en el LCR y en el plasma. En la figura 4 se muestra la fórmula de cálculo del índice de Link (Martínez et al, 2002) (136).

Figura 4. Fórmula para el cálculo del Índice de Link

$$\text{Índice de IgG} = (\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{suero}}) / (\text{Alb}_{\text{LCR}} / \text{Alb}_{\text{suero}})$$

Fuente: Alvarez et al. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. Sociedad Española de Neurología, 2005. (198)

El intervalo de referencia del índice de Link se sitúa entre 0,3 y 0,7mg/l; valores superiores a 0,7mg/l indican aumento de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas. En aproximadamente un 90% de pacientes con esclerosis múltiple, el índice de Link es superior a 0,7mg/l.

Es importante señalar que en la detección de síntesis intratecal de inmunoglobulinas, la medición de sus concentraciones proporciona una menor información que el estudio cualitativo de este tipo de proteínas (BOC). En todo caso, se recomienda expresar los resultados cuantitativos de la concentración de inmunoglobulinas referidos a la concentración de otras proteínas como la albúmina, conjuntamente con la búsqueda de bandas oligoclonales (Martínez et al, 2002) (136).

En resumen, el examen del LCR proporciona una importante información en la EM. Por un lado, facilita la realización de un diagnóstico precoz y es útil en el diagnóstico diferencial desde las fases iniciales; por otro lado, permite estudiar la patogenia de esta enfermedad; por último, permite valorar el riesgo de desarrollar EM en pacientes con SCA desmielinizantes, así como identificar formas evolutivas de EM especialmente agresivas (198).

1.16. La RMN en la clínica de esclerosis múltiple (EM)

1.16.1. Generalidades

La RMN es una potente herramienta que nos permite acceder in vivo a las alteraciones patológicas que están ocurriendo en una persona. Desde su introducción se ha generalizado su uso en la clínica, de forma muy especial en la neurología y particularmente en el estudio de las enfermedades desmielinizantes, ya que hasta la llegada de la RMN no se había podido “ver” in vivo la lesión causante de la enfermedad (Bruck et al, 1997) (137). En la actualidad, la RMN está plenamente integrada como herramienta diagnóstica dentro de los criterios revisados de McDonald (Polman et al, 2005) (138), para el diagnóstico de esclerosis múltiple, así como en el diagnóstico diferencial de los procesos desmielinizantes entre sí y con otras entidades que pueden simularlos (Bastianello et al, 2004) (139).

1.16.2. Criterios diagnósticos de EM basados en RMN

Se han utilizado diversos criterios para el diagnóstico de la EM por RMN, desde los criterios de Paty (Paty et al 1988) (143), publicados en 1988, basados en el número de lesiones, pasando por los criterios de Fazekas (Fazekas et al 1998) (185), donde ya se introducen criterios de localización y tamaño de lesiones, y lo que es más importante aporta la sensibilidad diagnóstica en función de la edad, de forma que señala que los criterios de RMN que él propone, y por extensión deberían tenerse en cuenta en todos los estudios y que pierden sensibilidad y especificidad en personas mayores de 50 años; para llegar, finalmente, a los criterios de Barkhof (Anexo III) (1997) (144), revisados por Tintoré en el 2000, donde se valora el

riesgo de sufrir una EM en función del número de criterios que cumpla un paciente.

Hay que señalar que la aplicación de los criterios, sean cuales sean éstos, no son un proceso automático de asignación de riesgo y hay que valorarlos en el contexto clínico, ya que existen procesos que dan lugar a imágenes similares y que habrá que tener en cuenta. Así, más del 50% de personas mayores de 50 años presentan lesiones de tipo desmielinizantes inespecíficas en la RMN, así como personas más jóvenes pero con factores de riesgo vascular; igualmente, las vasculitis del SNC, como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido, dan lugar a lesiones similares.

Enfermedades infecciosas e inflamatorias como la enfermedad de Lyme o la neurosarcoidosis pueden, asimismo, dar lugar a lesiones indistinguibles de la EM. También las leucodistrofias, enfermedades tóxico- metabólicas, y finalmente los tumores del SNC, pueden originar lesiones en todo similares a las de EM. Así pues, el diagnóstico de la EM no debe ser nunca por RMN, y esta técnica debe ponerse en el contexto clínico adecuado para obtener un rendimiento real de la misma.

1.16.3. La RMN en el diagnóstico del síndrome clínico aislado (SCA)

El síndrome clínico aislado (SCA) se define como la aparición de un síntoma presumiblemente debido a un proceso desmielinizante (Miller et al, 2005) (146). Se incluye clásicamente en esta categoría diagnóstica la neuritis óptica, los síndromes de tronco del encéfalo y la mielitis transversa, aunque recientemente se han ampliado a los síndromes hemisensitivos puros y los síndromes motores puros.

Como datos añadidos de interés están la edad de aparición, entre 18 y 50 años, y no disponer de una explicación mejor para su diagnóstico. En este contexto, la RMN adquiere un valor central en el diagnóstico diferencial ya que permite diferenciar el SCA de otros procesos como tumores y enfermedades cerebrovasculares o infecciosas; y a la vez hay que señalar que hasta un 41% de pacientes con un SCA no van a cumplir ni los criterios de Paty ni los de Fazekas, y un 37% no cumplirán ninguno de los criterios propuestos por Barkhof (Anexo III); pese a ello un 7% se convertirán en esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), (Tintoré et al. 2001) (147), por lo que una RMN no típica de EM en un SCA no determina la ausencia de una EM. Los parámetros de RMN que nos permiten sospechar que estamos ante una SCA de origen desmielinizantes son la presencia de lesiones típicas desmielinizantes, así como la constatación de lesiones en diferentes estadios evolutivos (lesiones hiperintensas en la secuencia T2, hipointensas en la secuencia T1 y captación de gadolinio).

1.16.4. La RMN en Esclerosis Múltiple (EM) clásica

La EM clásica se define por la diseminación espacial y temporal de la afectación del sistema nervioso central, y en el ámbito clínico no requiere más criterio que el diagnóstico realizado por un neurólogo con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. No obstante, y con el fin de homogeneizar criterios de tratamiento y en ensayos clínicos, se han desarrollado varios criterios, como por ejemplo los criterios de Poser (Poser et al. 1983) (148), los que cuentan con un elevado consenso, pero se establecieron cuando la resonancia magnética se empezaba a utilizar, por lo que no fue posible incluirla en dichos criterios.

En el año 2001, un panel de expertos propuso unos nuevos criterios basados fundamentalmente en la aplicación de la RMN en el diagnóstico de la EM, los criterios de McDonald (McDonald et al. 2001) (149), que tras las aportaciones de Dalton y Tintoré fueron revisados en 2005 (Polman et al, 2005) (138) y posteriormente en 2010 (Polman et al, 2011) (195). En estos criterios la RMN tiene un papel fundamental; así, permite el diagnóstico de diseminación espacial y temporal. En el caso de que un paciente haya tenido 2 brotes (diseminación temporal) y tenga evidencia clínica de una única lesión, la diseminación espacial viene dada por cumplir 3 de 4 criterios o tener 2 lesiones en la secuencia T2 y presencia de bandas oligoclonales en el LCR.

En el caso de que el paciente haya tenido 1 brote y evidencia clínica de dos o más lesiones (diseminación espacial) se requiere una nueva RMN con una lesión captante de gadolinio 3 meses después o bien una nueva lesión en la secuencia T2 en cualquier momento 30

días después de haber sufrido el brote (diseminación temporal). Por último, en el caso de un SCA (un brote y evidencia de una lesión clínica) se requiere uno de los dos criterios de RMN de diseminación espacial (cumplir 3 de 4 criterios de Barkhof o 2 lesiones en la secuencia T2 y presencia de bandas oligoclonales y aumento de Índice de IgG) y los criterios de diseminación temporal (30, 195).

1.16.5. La RMN en esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)

El diagnóstico de la EMPP, a diferencia de las formas a brotes se sustenta en la demostración de una progresión sostenida de la discapacidad neurológica durante al menos un año, sin que existan mejores explicaciones para la misma y en ausencia de antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. La RMN es fundamental para descartar patologías asociadas como pueden ser tumores primarios o metastásicos, malformaciones vasculares o síndromes compresivos de origen osteoarticular. Igualmente, el diagnóstico de EMPP se realiza al igual que la EMRR con criterios clínicos, habiéndose elaborado criterios consensuados para homogeneizar las muestras de cara a estudios clínicos. Entre estos criterios caben destacar los criterios de Thompson (2010) (151) y los de McDonald (Comité ad hoc 2010) (30); en ambos casos la RMN ofrece información respecto a la diseminación espacial del proceso, dado que la diseminación temporal está en la propia definición de la enfermedad. Así, los criterios de Thompson dividen los pacientes en dos grupos, de acuerdo a la presencia o no de bandas oligoclonales, de forma que sólo se alcanza la categoría de EMPP definida en caso de BOC positivas, además de introducir la RMN, destacando diferentes niveles de evidencia; así, los autores de estos criterios

consideran una RMN positiva si existen más de 9 lesiones supratentoriales, o 2 lesiones separadas en la RMN medular, o entre 4 y 8 lesiones cerebrales y una medular.

En caso de un síndrome cerebeloso progresivo con una RMN medular normal se requerirá la presencia de 3 lesiones en la RMN cerebral para establecer el diagnóstico. Cualquier otro hallazgo en RMN, como por ejemplo una lesión desmielinizante única que abarcase más de 2 cuerpos vertebrales, debería considerarse como una RMN equívoca. En cualquier caso, mediante la aplicación de estos criterios una RMN positiva con ausencia de BOC sólo alcanza la categoría de EMPP probable, mientras que el diagnóstico de EMPP definida requiere la presencia de BOC y una RMN positiva. Estos criterios han sido realmente poco aplicados en la práctica clínica, y en la actualidad se han propuesto, dentro del panel de criterios revisados de McDonald, unos criterios específicos para la EMPP, en los que además de requerirse la progresión sostenida durante al menos un año, la RMN entra de lleno en 2 de los 3 criterios adicionales que se requieren para el diagnóstico; así, una RMN se considera positiva si presenta 9 lesiones o más a nivel cerebral, o 4 lesiones más una alteración de los potenciales visuales evocados, o 2 lesiones focales en la RMN medular (195)

1.16.6. RMN y formas atípicas de Esclerosis Múltiple (EM)

Bajo el epígrafe de formas atípicas de EM se encuadran los procesos de origen inflamatorio desmielinizante que de forma aguda o subaguda afectan el sistema nervioso central, incluyendo la Encefalomielitis Aguda Diseminada (EAD, ADEM en inglés), la Enfermedad de Marburg, la Enfermedad de Schilder, la esclerosis concéntrica de Baló (ECB) y las formas pseudotumorales de EM (Rovira et al. 2010) (152). La EAD es un proceso monofásico, salvo raras excepciones, donde la RMN aporta datos de incuestionable valor; así, un estudio único con administración de gadolinio mostrará en caso de una EAD todas las lesiones captando a la vez, y en estudios longitudinales sin administración de gadolinio lo característico de la EAD es la desaparición paulatina de las lesiones y la no aparición de nuevas lesiones, cosa que sí ocurre en la EM (Kesselring et al, 1990) (153). En cuanto a la variante aguda de EM (Marburg) no existe en absoluto un patrón definido de afectación por RM; de acuerdo con los pocos casos existentes descritos los hallazgos van desde lesiones confluentes muy destructivas (hipointensas en secuencia T1), captantes de forma homogénea de gadolinio (Bitsch et al, 1999) (154), a lesiones múltiples diseminadas que afectan a la sustancia blanca, la corteza y la unión corticomedular, así como a la médula; el diagnóstico radiológico puede ser indistinguible de la EAD, siendo necesaria la determinación de BOC en LCR como apoyo al diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Las formas subagudas graves de EM, entre las que se encuentran la Enfermedad de Schilder (Miyamoto et al. 2006) (186) y la ECB

(Capello et al. 2004) (155), tienen patrones radiológicos que permiten sospechar estos procesos. Así, la enfermedad de Schilder se caracteriza por presentar lesiones grandes hiperintensas en la secuencia T2 e hipointensas en la secuencia T1, sin efectos de masa y con escasa captación de gadolinio en la periferia de la lesión en caso de existir. Estas características hacen que el diagnóstico sea difícil, no con la EM clásico sino con la leucoencefalopatía multifocal progresiva o la leucodistrofia. Mientras que la ECB se caracteriza por lesiones grandes únicas o múltiples con aspecto de cebolla, y cuyo estudio por espectroscopia muestra bandas donde existe un descenso de n-acetyl-aspartato (NAA) frente a otras que muestran un contenido normal de NAA (Bruneteau et al, 2005) (156). Finalmente, las formas pseudotumorales de EM, su aspecto por RMN convencional puede ser en todo similar a un tumor, pero en este caso la espectroscopia nos dará datos claros de afectación desmielinizante como la disminución de NAA, común a los tumores, pero el aumento de colina y sobre todo de macromoléculas (Mader et al, 2001) (157).

1.16.7. Valor pronóstico de la RMN en EM

La presencia únicamente de lesiones en la secuencia T2 en una RMN basal tiene poca especificidad para el diagnóstico de EM clínicamente definida; así, en el reciente ensayo publicado del valor del Betaferon en la conversión a EMCD tras un SCA (Kappos et al. 2006) (158), cuando analizamos el grupo placebo (n=176), el número de lesiones medio en la RMN basal fue de 17, y 123 pacientes tenían 9 lesiones o más, tras dos años de seguimiento se habían convertido a EMCD un 45%. En un trabajo reciente publicado por Tintoré (2006)

(159), donde se ha analizado el valor de una RMN basal en la capacidad de predecir una EMCD o una EM por McDonald a los 5 años, se han medido tanto el número de lesiones como los criterios de Barkhof (144) en la primera RMN, y así tras 5 años de un SCA pacientes con 10 o más lesiones pasaron a ser EMCD en un 73% de casos y a un 82,5% a una EM, mientras que cuando se aplicaron los criterios de Barkhof (144), los pacientes que cumplían 3 ó 4 criterios pasaron a EMCD en un 61%, y a un 86,9% de EM.

En cuanto al valor pronóstico de la RMN para predecir la discapacidad en EM, en una serie ya clásica de 3 trabajos (Morrisey et al. 1996) (161), (O'Riordan et al. 1998) (162), (Brex et al, 2002) (163) , se ha analizado el valor de los siguientes parámetros de RMN: número de lesiones en la secuencia T2, y el volumen lesional total en secuencia T2 un año y cinco años después, partiendo de una RMN obtenida en un SCA. Los datos que arrojan estos estudios apuntan a un valor predictivo de la RMN basal; así, en el primer trabajo (Morrisey et al 1996) (161), que analiza, entre 89 pacientes, el número de pacientes que alcanzan una EDSS (escala expandida de discapacidad-ver anexo 2) de 3 o más a los 5 años, existió una correlación entre el número de lesiones en la secuencia T2 y la discapacidad, correlación (r) de Spearman de 0,45, que aumentó cuando se analizó el número de nuevas lesiones aparecidas en un año a 0,55. Estos resultados han sido similares a los recientemente publicados por Tintoré (Tintoré et al. 2006) (159), que sobre una muestra de 145 pacientes ofrecen una correlación de 0,46 para el número de lesiones y de 0,43 para el número de criterios de Barkhof que se cumplían en la primera RMN, pero a diferencia del estudio anterior el número de nuevas lesiones en la secuencia T2 en un año

disminuyó el coeficiente de correlación a 0,39. En el segundo trabajo, publicado a los 10 años (O'Riordan et al. 1998) (162), y ya con 81 pacientes, el número de lesiones en T2 en la RMN basal sigue correlacionado con la discapacidad a los 10 años, así como la aparición de nuevas lesiones durante los 5 primeros años; en este caso, el estudio abarca 72 pacientes y la $r=0,52$. Finalmente, en el trabajo realizado tras un seguimiento de 14 años (Brex et al. 2002) (163), sobre un total de 72 pacientes, 80% de los pacientes estudiados a los 5 años, la correlación con el número de lesiones basales se mantuvo $r=0,47$, así como con el volumen lesional basal, $r=0,48$. Esta correlación mejoró cuando se analizó el número de nuevas lesiones en los 5 primeros años, $r=0,51$, o el cambio en el volumen lesional total en 5 años, $r=0,61$. Una aproximación distinta se llevó a cabo analizando el valor predictivo de las lesiones infratentoriales; así, en un estudio con 42 pacientes, alcanzar una discapacidad mayor o igual a 3,0 de EDSS a los 8 años se correlacionó con la presencia de 2 o más lesiones infratentoriales. (HR=6,3) (Minneboo et al, 2004) (164)

1.17. Potenciales Evocados y EM

Los potenciales evocados evalúan la conducción de las vías nerviosas en el SNC, mediante la aplicación de un estímulo y el registro de la respuesta en otro punto de la vía. Cuando existe una pérdida de mielina, la velocidad de conducción disminuye y aumenta la latencia. En el caso de la pérdida de axones, disminuye la amplitud de la onda.

Su utilidad en EM estriba en la demostración de la desmielinización de dichas vías, que se pone de manifiesto por un aumento de la latencia, con la morfología de la onda conservada. De esta forma se pueden demostrar lesiones clínicamente poco evidentes, colaborando en la determinación de la diseminación en el espacio.

Las técnicas neurofisiológicas de mayor utilidad son los potenciales evocados visuales, que ponen de manifiesto desmielinización en el nervio óptico, seguidos por los potenciales evocados somatosensitivos para demostrar lesión en la médula. De menor utilidad son los potenciales de tronco, los potenciales motores y los potenciales cognitivos, aunque pueden tener algún interés en situaciones concretas.

1.18. Diagnóstico diferencial en EM

Cuando la presentación clínica de una esclerosis múltiple es típica, los criterios de McDonald pueden bastar para el diagnóstico. Sin embargo, muchos pacientes no debutan de esta manera. En ocasiones el cuadro es aislado y no cumple criterios de McDonald (SCA) o bien es atípico o con un contexto epidemiológico poco sugerente. Por otro lado, no debemos olvidar que el diagnóstico de la EM es un diagnóstico clínico, no existiendo ninguna prueba patognomónica, que exige la exclusión de otras explicaciones para los síntomas que presenta el paciente. Existen muchas causas de déficit neurológico que pueden imitar una EM, sobre todo en fases precoces. La RMN craneal puede ser de gran ayuda. Un cuadro clínico aislado puede presentarse con múltiples lesiones desmielinizantes de distinta cronología en la resonancia, lo cual sugeriría el diagnóstico de EM.

En una revisión del 2008 llevada a cabo por Miller et al (165) se distinguen cuatro grupos de pacientes:

1-Pacientes con hallazgos clínicos y pruebas complementarias típicas de esclerosis múltiple. En este caso el diagnóstico más probable es el de esclerosis múltiple si se satisfacen los requerimientos de los criterios de McDonald.

2-Datos compatibles con esclerosis múltiple pero el paciente presenta, además, signos de alarma que sugieren otro posible diagnóstico alternativo. Debe proseguir el estudio para establecer el diagnóstico diferencial.

3-Varios datos que apuntan a un diagnóstico distinto de esclerosis múltiple.

4-Esclerosis múltiple con datos de otra enfermedad sobreañadida.

Miller et al 2008, (165) se centraron en los "signos de alarma"; datos clínicos, analíticos y radiológicos que hacen dudar del diagnóstico de EM. Los signos de alarma se escogieron mediante un panel de expertos y se clasificaron en mayores, intermedias o menores. La aparición de estas señales de alarma debería llevar al clínico a replantearse el diagnóstico de esclerosis múltiple y proseguir el estudio (Miller et al. 2008) (165).

1.19. Enfermedades que causan afectación multifocal del SNC

ADEM: (acute disseminated encephalomyelitis: Encefalomiелitis aguda diseminada)

Clásicamente, se trata de una enfermedad infantil que cursa con desmielinización diseminada, aguda o subaguda, en el sistema nervioso central. Es típico el antecedente de enfermedad exantemática o infecciosa, siendo más frecuente tras infección por Bordetella Pertussis o Escarlatina que tras sarampión o varicela. La rubeola da un cuadro similar, menos frecuente y quizás más grave y las formas asociadas a varicela tienden a afectar predominantemente al cerebelo. Las formas post-estreptocócicas afectan más a ganglios basales. El Síndrome de Reye es una variante fulminante que añade, además, alteraciones hepáticas, anemia e hiperamonemia.

En el adulto, la enfermedad no se diferencia sustantivamente de la del niño en cuanto a curso, epidemiología o pronóstico, salvo que es menos frecuente el antecedente infeccioso.

Cursa con cefalea, focalidad neurológica motora, afectación hemisférica difusa y, a veces, troncoencefálica. La neuritis óptica es frecuente, generalmente bilateral. Se puede afectar el sistema nervioso periférico (SNP). También puede haber afectación aislada de nervios ópticos, médula o tronco-encéfalo con respeto relativo del córtex. Puede progresar a coma y muerte. En ocasiones asocia hiperpirexia y meningismo.

El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis mononuclear con proteínas elevadas y glucosa normal o algo disminuida. Las bandas oligoclonales (BOC) son infrecuentes y suelen desaparecer en el curso de la enfermedad.

Parece que los pacientes se beneficiarían de altas dosis de corticoides iniciales. Las formas fulminantes se han tratado con plasmaféresis.

Pese a los deseos del clínico y los numerosos estudios que se han centrado en los hallazgos de la RMN y BOC, la única forma de hacer el diagnóstico definitivo de ADEM y distinguir este cuadro de una EM es el seguimiento en el tiempo. Distintos autores proponen un periodo de observación de entre 6 y 18 meses. Este diagnóstico diferencial se ve complicado por el hecho de que la ADEM no siempre tiene un curso monofásico. En un estudio de la Sociedad Neuropediátrica Francesa (Mikaeloff et al 2004 (187)), el 29% de casos diagnosticados inicialmente como ADEM acabaron presentando otro episodio y recibiendo diagnóstico de EM (Compson et al. 2005) (166). En la tabla 2 se exponen los criterios diagnósticos que apoyan el diagnóstico de ADEM.

Tabla 2: Criterios diagnósticos ADEM

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE APOYO (ADEM)
Debut en niños pequeños
Cuadro post-infeccioso o post-vacunal
Polisintomático al inicio
Bajo nivel de conciencia
Piramidalismo y ataxia
Neuritis óptica bilateral (no secuencial)
Mielitis transversa completa
Linfocitosis en LCR
Bandas oligoclonales ausentes o evanescentes
Lesiones en sustancia blanca extensas
Las lesiones captan todas Gadolinio
Lesiones con efecto de masa
Resolución franca en resonancia control
Ausencia de lesiones nuevas
Ausencia de recidiva

Esto da lugar a una confusión semiológica: dado que la ADEM puede recurrir, al menos una vez, ¿qué la diferencia entonces de una EM recurrente-remitente? No existe una respuesta definitiva. Recurrencias con la misma focalidad apuntan a ADEM mientras que la diseminación espacial a la par que temporal es indicativo de EM. Y parece improbable que exista una entidad comparable al "ADEM multifásico infantil" en adultos, que correspondería a una esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Por último, recordar que existe una variante hemorrágica de ADEM que afecta a varones jóvenes con clínica catastrófica de cefalea, mareo, desorientación, bajo nivel de conciencia. No hay desmielinización, sino necrosis fibrinoide, inflamación vascular, edema y petequias perivenulares (2).

Por otro lado la **Encefalomiелitis postvacunal** asociada fundamentalmente a la vacuna contra la viruela, es una entidad que ha desaparecido al cesar las campañas de vacunación masiva. Debutaba con reacción cutánea, seguida de focalidad neurológica y afectación medular. Era fatal en la mayoría de los casos con muy pocas curaciones espontáneas.

Con relación al **Lupus eritematoso sistémico (LES)** en la mayoría de los casos, el diagnóstico de neurolupus es evidente por la afectación sistémica acompañante. Es excepcional el neurolupus aislado. La afectación neurológica más frecuente es la disfunción cognitiva leve, seguida de cefalea, depresión, poli o mononeuropatía, ansiedad y crisis epilépticas (2).

La confusión con EM podría surgir en formas con neuritis óptica o mielopatía. La neuritis óptica en LES puede ser idéntica a la de la EM. La punción lumbar muestra BOC de IgG en menos de la mitad de los casos. Sin embargo, en ausencia de síntomas sistémicos, puede ser muy difícil diferenciar el cuadro de una EM.

El **Síndrome antifosfolípido** suele cursar con migraña o ictus. Muy rara vez imita una enfermedad desmielinizante. Puede aparecer neuritis óptica pero de perfil vascular con papilitis y defecto altitudinal en los campos visuales (2).

La mielitis transversa, en algunos casos y al igual que los múltiples ictus podría imitar una EM remitente-recurrente. La resonancia nos daría el diagnóstico en este caso.

Dado que los anticuerpos anti-cardiolipina son poco específicos no se debe dudar de un diagnóstico de EM por unos títulos levemente elevados.

En la **Enfermedad de Sjögren** encontramos la triada de queratoconjuntivitis, xerostomia y enfermedad del conectivo, siendo la artritis reumatoide la más frecuente. Sólo imita una EM de forma excepcional, en cuyo caso los anticuerpos proporcionan el diagnóstico (42).

En cuanto a la **Enfermedad de Behçet** salvo excepciones, no se parece a una EM. La clínica neurológica más frecuente es meningoencefalitis, síndrome pseudobulbar e hipertensión intracraneal. La afectación medular y tronco-encéfalica deben distinguirse de una EM. En estos casos el LCR tiene más células que en EM, las lesiones pueden tener efecto masa y la clínica sistémica apunta a Behçet (42).

Las **Vasculitis sistémicas: Wegener, Churg-Strauss**, se distinguen por su afectación sistémica.

En la **Vasculitis primaria del SNC** hay cefalea, confusión, meningismo, crisis, ictus. La RM suele ser poco específica y puede dar lugar a error (42).

Con relación a la **Enfermedad cerebrovascular** hay que recordar que varios infartos en pacientes jóvenes podrían confundirse con EM. La resonancia sería de gran ayuda en estos casos.

Bajo las siglas: **CADASIL** (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy- arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), se reconoce un cuadro de ictus y migraña en pacientes jóvenes con historia familiar de ictus en menores de 45 años. En la RMN craneal se aprecian lesiones multifocales simétricas de sustancia blanca, sobre todo en temporal anterior y cápsula externa. El LCR no tiene bandas y puede aparecer arteriopatía en la biopsia cutánea (42)

La **Sarcoidosis** se trata de una enfermedad granulomatosa sistémica. El 5% de los pacientes tienen afectación del SNC pero es rara su afectación aislada. Una vez más, como en otras enfermedades sistémicas, los síntomas exceden la afectación neurológica aislada (18).

Afecta a nervios craneales, meninges, nervio óptico y médula. Estas últimas dos podrían confundirse con una EM, sobre todo teniendo en cuenta que el curso clínico es variable. La placa de tórax, enzima convertidora de angiotensina sérica (ECA) y el TAC de órbitas nos sacarán de dudas. Las lesiones en la RM craneal pueden tener efecto de masa y captar contraste durante más tiempo que una EM.

La punción lumbar muestra pleocitosis a expensas de neutrófilos y eosinófilos con ECA alta y glucosa ocasionalmente disminuida. In extremis se podría recurrir a la biopsia que demostraría afectación granulomatosa (18).

En cuanto a las causas **Infecciosas**, la **enfermedad de Lyme** ocasiona cuadros neurológicos variados. Se debe sospechar en paciente en zona endémica. El antecedente de picadura de garrapata muchas veces no se recuerda pero en la primera fase aparece rash y síndrome constitucional además de mononeuropatías como parálisis de VII par o nervio Facial, radiculopatía (parestias) y síndromes medulares. En fase crónica puede imitar a una EM con afectación medular progresiva, mielitis transversa, ataxia y lesión de pares craneales. En la RMN aparecen lesiones mixtas por vasculitis y desmielinización (18).

La **sífilis** se ha considerado siempre la gran imitadora de un gran número de enfermedades. La serología en LCR nos darán el diagnóstico (18).

El **VIH** (Virus de inmunodeficiencia humana) produce mielopatía vacuolar que cursa con paraparesia espástica progresiva y ataxia sensitiva. Se debe tener en mente el complejo demencia-SIDA. La resonancia puede ser similar a una EM aunque la atrofia es más precoz y las lesiones están peor definidas. En la primoinfección, pueden aparecer cuadros análogos a ADEM (18).

En la RMN se aprecian áreas múltiples subagudas en sustancia blanca y fosa posterior. Las lesiones son asimétricas, extensas, sin efecto masa y no captantes. La clínica cursa con plejias, afasia, hemianospia, crisis y demencia. Podría imitar a una enfermedad de Marburg. Es importante recordar esta entidad en pacientes con EM

tratados con Natalizumab, ya que es una complicación de la inmunosupresión causada por el tratamiento (18).

El Tropheryma Whippelii causa la **enfermedad de Whipple**, una entidad extremadamente rara que cursa con clínica gastrointestinal, malabsorción y afectación del SNC (18).

El **Linfoma primario del SNC** es otro gran imitador. Si es multifocal puede remedar una EM. Tiene predilección periventricular, puede tener efecto de masa y la clínica es subaguda y rápidamente progresiva. Puede captar gadolinio y presentar una respuesta inicial radical al tratamiento esteroideo seguido de una recurrencia rápida.

El diagnóstico requiere biopsia (2).

Con relación al las **Enfermedades hereditarias** la **Ataxia de Friedrich** de herencia mendeliana y síntomas más simétricos y progresivos que en una EM en la cual las bandas oligoclonales generalmente ausentes. Nos pueden confundir las lesiones inespecíficas de sustancia blanca. El diagnóstico definitivo lo da la genética (2).

Las **Leucodistrofias** son alteraciones desmielinizantes que afectan a adultos jóvenes y niños. Rara vez dan problemas para el diagnóstico diferencial de EM del adulto. Quizás la que pueda ocasionar más problemas es la adrenomieloneuropatía de inicio en la edad adulta, si bien junto con la paraparesia espástica suele existir una polineuropatía asociada y la imagen en RMN es la de una afectación extensa y simétrica de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, sin realces tras la administración de gadolonio, y sin atrofia (2).

El **Déficit B12** rara vez da problemas de diagnóstico diferencial con EM y solo se plantearía si existiese debilidad espástica sin signos de

neuropatía periférica. La RMN muestra hiperseñal en columnas posteriores. El signo de Lhermitte es frecuente en ambas entidades. Es causa de demencia. Señalar que la B12 en suero no siempre está muy descendida, en cuyo caso habrá que valorar la homocisteína y el ácido metilmalónico (16).

En la **Fenilcetonuria** existe una alteración del metabolismo de fenilalanina. La paraplejia espástica progresiva aparece si el paciente deja la dieta, pudiendo dar lugar a "brotos". En la RMN hay aumento simétrico en T2 de señal en sustancia blanca, de predilección periventricular y occipital. Estas lesiones son reversibles (2).

En los **síndromes neurológicos paraneoplásicos** en los que aparece una degeneración subaguda cerebelosa que se caracteriza por ser grave, rápidamente progresiva, ataxia simétrica que es típica de tumores ginecológicos.

Las formas asociadas a carcinoma de células pequeñas de pulmón tienen menos componente cerebeloso y más cerebral y espinal. Se puede afectar sistema nervioso periférico. En LCR se encuentra pleocitosis linfocitaria con bandas. Los anticuerpos antineuronales nos pueden confirmar el diagnóstico. La neuroimagen en los síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso central no plantea problemas diagnósticos con una EM (2).

La **Celiaquía** puede cursar con degeneración espino-cerebelar, encefalopatía, mioclonus y neuropatía periférica. Hay casos de degeneración cerebelosa asociada a anticuerpos Antigliadina sin celiaquía (16)

El **Déficit de cobre** (clínicamente se parece a déficit B12) en algunos casos puede ser secundario a sobredosis de zinc (18).

1.19.1. Síndromes aislados o monosintomáticos

1.19.2. Afectación Medular:

En la **Mielitis transversa** cursa como un cuadro monofásico de desmielinización agudo o subagudo, generalmente simétrico, que se extiende de forma ascendente y/o transversa en la médula, muchos pacientes se recuperan completamente. La mielitis puede ser una forma clásica de presentación de EM, pero las lesiones en estos casos son más asimétricas, y lo habitual es que se trate de una mielitis parcial, predominantemente de cordones posteriores. Hay que señalar además, que característicamente la alteración de la señal en la mielitis debida a EM rara vez excede de 2 cuerpos vertebrales. Lo único que diferencia con certeza ambos cuadros es un tiempo de seguimiento suficiente para descartar un segundo evento.

El LES y otras enfermedades sistémicas pueden provocar mielitis transversa. En estos casos conviene recordar que aunque es infrecuente que no existan más síntomas sistémicos, estos pueden quedar eclipsados por lo dramático de la mielitis (2).

En la **Mielitis necrotizante aguda** Se produce una inflamación grave de la médula con tetraparesia flácida arreflexia, anestesia y afectación de esfínteres que se asocia a una clínica sistémica florida con fiebre y meningismo. En el LCR aparece pleocitosis polimorfonuclear con consumo de glucosa, lo que hace sospechar un cuadro infeccioso y complica la decisión de tratar, que debe hacerse de forma precoz con bolos de metilprednisolona.

Existen otros cuadros de mielitis que pueden confundirse con EM. A veces, lo único que los diferencia es el seguimiento en el tiempo. Algunos casos se han asociado a viriasis (18).

1.19.3. Afectación visual

En la **Neuritis óptica isquémica anterior (NOIA)** y principalmente en aquellos casos en los que no hay arteritis, puede ser difícil de distinguir de una neuritis óptica. La NOIA suele afectar a población más anciana, sin diferencia entre sexos y con mayor dolor ocular. El papiledema casi siempre está presente y el descenso de agudeza visual es súbito (23).

Con relación a la **Neuropatía óptica hereditaria de Leber**, el diagnóstico definitivo lo da el análisis de DNA mitocondrial. Orienta a Leber una pérdida de visión sincrónica en ambos ojos, escotoma ceco-central, microangiopatía retiniana y papiledema en fases precoces (23).

Se denomina **CRION** por sus siglas en inglés (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy) a una neuropatía crónica recurrente inflamatoria que cursa con descenso agudo y grave de agudeza visual asociado a dolor ocular muy protagonista. Puede ser uni o bilateral simultáneo. En nervio óptico capta gadolinio de forma franca y está engrosado en la RMN craneal. Si se instaura tratamiento precoz con corticoides intravenosos, puede haber recuperación visual. En ocasiones requiere inmunosupresión (23).

La **Neuritis migratoria sensitiva de Wartenberg**, al parecer, se produce por estiramiento de nervios cutáneos. Aparece un dolor lancinante, superficial en territorio del nervio cutáneo afectado seguido de una hipoestesia que puede durar semanas. Es

recurrente, lo cual puede llevar a confundirla con una EM, pero el territorio es siempre cutáneo, nunca segmentario y la historia es típica (2, 23)

Y, como siempre en Neurología, habrá que descartar cuadros somatomorfos, tanto en pacientes sanos que presentan síntomas neurológicos de origen psicógeno, como en pacientes con EM que "añaden" síntomas (Compson et al. 2005) (166).

1.20. Pronóstico

Definir el pronóstico en la esclerosis múltiple (EM) es uno de los mayores desafíos al que se enfrentan los especialistas en neurología. Y ello tanto porque la persona que padece la enfermedad quiere estar informada acerca no sólo del diagnóstico, sino también de las perspectivas futuras, así también porque el especialista deberá individualizar la necesidad de tratamiento inmunomodulador precoz en cada uno de los pacientes. Varios estudios han identificado una serie de variables demográficas y clínicas que pueden predecir el tiempo desde el inicio de la EM hasta alcanzar la discapacidad irreversible y que pacientes tienen más probabilidad de convertir a una EM clínicamente definida (EMCD) después de un síndrome clínico aislado (SCA). (Vukusic et al, 2007) (167). Este tema de pronóstico y discapacidad en esclerosis múltiple lo hemos abordado en el apartado de resonancia magnética (Capítulo 1.16.7) a la luz del valor predictor que aporta y asimismo la escala expandida de discapacidad (EDSS) a la que se hace mención en dicho apartado, la hemos adjuntado en el anexo 2 de este trabajo.

1.21. Tratamiento

El abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple incluye tres áreas diferenciadas, no excluyentes entre sí: tratamiento del brote, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y tratamiento sintomático. Para los propósitos prácticos de esta tesis doctoral nos centraremos sólo en el tratamiento del brote y en los fármacos modificadores del curso de la enfermedad.

Es además una enfermedad que requiere un abordaje desde múltiples disciplinas, tales como: medicina familiar, urología, psiquiatría y psicología, oftalmología, rehabilitación y fisioterapia, no siendo labor exclusiva de los neurólogos.

1.21.1. Tratamiento del brote

Los Corticosteroides son empleados para el tratamiento de las recidivas, habiendo demostrado en varios estudios publicados eficacia a corto plazo, al acortar la duración e intensidad de los brotes. No está demostrado su efecto sobre el grado final de recuperación (Filippi et al 2000) (168), (Anderson et al 1998) (169). No están bien definidas la dosis y duración óptimas, vía de administración, la utilidad de reducir de forma progresiva la dosis ni el tipo de corticosteroide.

El tratamiento habitual es Metilprednisolona 1 gramo intravenoso al día, durante 3 o 5 días, seguido o no de pauta descendente de corticosteroides vía oral durante 2-3 semanas. Hay datos que indican que el tratamiento vía oral con dosis altas también sería efectivo en estos pacientes (Alan et al 1993) (170). Tampoco está bien definido qué brotes tratar o no, pero en el caso de optar por el tratamiento es importante un inicio precoz. En general se tratan los brotes que

producen discapacidad al paciente (motores, propioceptivos, visuales y cerebelosos), pudiendo no ser tratadas las recidivas leves. En la neuritis óptica aguda las dosis elevadas de MTP intravenosa podrían aumentar la velocidad y grado de recuperación (Busaferri et al. 2000) (171). Los brotes sensitivos podrían tratarse con corticoides orales o no tratarse, según la intensidad de los síntomas. La dosis recomendada en estos casos es Prednisona 1.5 mg/kg peso vía oral durante una semana con posterior pauta descendente.

Sus efectos beneficiosos pueden tardar días o semanas en aparecer. Si tras finalizar el tratamiento con corticoides reaparecen o empeoran los síntomas, es posible repetir un nuevo ciclo de metilprednisolona intravenosa/oral.

La Plasmaféresis se prefiere en pacientes con brotes graves e intolerancia a los corticoides, o mala respuesta al tratamiento con estos. Se ha demostrado una mejoría funcional, no obstante son necesarios más estudios para comprobar su eficacia real (Andres et al. 2000) (172), (Keegan et al. 2002) (173).

1.21.2. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

El objetivo principal del tratamiento precoz con agentes modificadores del curso de la enfermedad es prevenir la discapacidad neurológica a largo plazo. La decisión de instaurar un tratamiento para la EM se debe realizar teniendo en cuenta su historia natural: factores pronósticos, riesgo de recaídas, riesgo de conversión a EM clínicamente definida, riesgo de progresión y relación riesgo-beneficio del propio tratamiento.

En los últimos 15 años hemos visto importantes avances en el tratamiento de la EM, a pesar de lo cual no disponemos de un tratamiento definitivo. Desde la comercialización del primer interferón

beta en 1993 (1995 en España) se han autorizado otros fármacos, todos ellos de eficacia demostrada en estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo. La investigación de nuevos tratamientos en la actualidad tiene por objeto conseguir vías de administración más cómodas (oral) y mejorar el grado de eficacia de que se dispone en la actualidad (Mehta et al, 2009) (174). En la tabla 3 mostramos los fármacos modificadores del curso de la enfermedad empleados en la actualidad.

Tabla 3: Fármacos modificadores del curso de la enfermedad para esclerosis múltiple

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS/VIA ADMINISTRACION
Interferón beta-1a (IFN β -1a)	Avonex®	30 μ g/semanal Intramuscular
Interferón beta-1a (IFN β -1a)	Rebif®	22 μ g o 44 μ g/tres veces a la semana Subcutánea
Interferon beta-1b (IFN β -1b)	Betaferon®/Betaseron®/ Extavia®	250 μ g/cada dos días Subcutánea (sc)
Acetato de glatiramero (AG)	Copaxone®	20 mg/día Subcutánea (sc)
Azatioprina*	Imurel®	2-3 mg/kg/día Oral (vo)
Mitoxantrona	Novantrone®	12 mg/m ² cada tres meses (dosis máxima acumulada 140 mg/m ²) Intravenosa (iv)
Natalizumab	Tysabri®	300 mg/cada cuatro semanas Intravenosa

*Su uso está aprobado sólo en algunos países, como España.

II. OBJETIVOS:

2.1. Contexto y sentido del estudio

Como hemos expuesto previamente, el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) es clínico. La clave para el diagnóstico de EM se basa en dos pilares: por un lado la demostración de la diseminación en el espacio y en el tiempo de las lesiones desmielinizantes por resonancia magnética nuclear (RMN). La diseminación en el espacio hace referencia a la afectación de diferentes regiones del sistema nervioso central, y la diseminación en el tiempo a la afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Por otro lado, se basa en la exclusión de otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de EM y la demostración de otros hallazgos característicos de la enfermedad en RMN y LCR.

Ninguna prueba ha sido encontrada consistentemente positiva o anormal en el 100% de los casos de Esclerosis Múltiple clínicamente definida, por lo que existe una importante brecha en nuestro conocimiento que concierne al abordaje diagnóstico de aquellos pacientes en los cuales, estas pruebas son negativas (Poser et al. 1983) (175).

La inclusión del LCR en los criterios diagnósticos de McDonald recientemente revisados es el principal punto por el que se debe considerar la importancia de este fluido en el diagnóstico de la enfermedad (Comité ad hoc, 2010) (30).

Los estudios realizados durante la última década han apoyado la necesidad y utilidad del LCR, unido a la RMN y los potenciales evocados, como los factores más importantes, junto a la clínica del paciente, para aumentar al máximo la especificidad en el diagnóstico de la EM (García-Sánchez et al, 2007) (176).

El más común y más característico hallazgo de laboratorio en EM es una respuesta inmune humoral. La síntesis intratecal de IgG, es el parámetro más sensible de EM, asociado a la inflamación crónica del SNC. Esta síntesis es demostrada cuantitativamente por el diagrama de coeficientes (Reibergramas), por la fórmula de Link, entre otros métodos, y cualitativamente por la detección de bandas oligoclonales (BOC) por isoelectroenfoque (IEF), en el paralelismo de muestras de sangre y LCR. A diferencia del análisis cuantitativo, el IEF reconoce aún la menor producción de IgG (Wildemann et al. 2010) (177).

La síntesis intratecal (local) de IgG es medida por el diagrama de coeficientes en un 82-98% de los pacientes con Esclerosis Múltiple y las bandas oligoclonales (BOC) se detectan en estos pacientes con una sensibilidad entre 56-98% y aunque su patrón es variable entre los individuos es relativamente constante durante el curso de la enfermedad y no se ve afectada por el tratamiento. Sin embargo la especificidad de las BOC es comparativamente baja, dado que las BOC IgG también son detectadas en el LCR y en el suero en asociación con numerosas desórdenes infecciosos e inflamatorios y algunas veces también en enfermedades no inflamatorias del SNC (Wildemann et al. 2010) (177).

En concreto, la determinación de bandas oligoclonales es particularmente útil para el diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, en aquellos pacientes de edad más avanzada que presenten un desarrollo de los síntomas en años posteriores, ya que las lesiones en RMN se han podido atribuir en un primer momento a su edad y no al resultado de la desmielinización inflamatoria (Compspon et al. 2005) (166)

Por otra parte, en aquellos casos en que la primera manifestación clínica es atípica y la RM no es claramente patológica, pero la anamnesis y exploración neurológica deriva hacia el diagnóstico de EM, el estudio del

LCR es una importante ayuda en la precisión del diagnóstico (García-Sánchez et al. 2007) (176).

Hay que tener en cuenta que tanto el comienzo como el desarrollo de la enfermedad son diferentes en cada paciente, debido a los distintos niveles de afectación y a las distintas respuestas, de tipo inmunitario como degenerativo, que una persona puede tener por su propia identidad celular. De ahí que el propio médico tendrá que evaluar para cada paciente el valor del LCR en ese diagnóstico en particular (Christensen et al 1978) (178).

En nuestro medio el informe de laboratorio del análisis cuantitativo del LCR no contiene una representación gráfica de los patrones de respuesta que tienen las inmunoglobulinas en el LCR para la enfermedad (Tabla 4). En contraste con el simple análisis de variables actual, la descripción gráfica del análisis de estos patrones de respuesta permite:

- 1.- Controles en términos de análisis estadístico
- 2.- Sugerencias para un análisis más profundo
- 3.- Respuestas a cuestiones clínicas en cuanto al diagnóstico diferencial mediante:
 - La identificación de patrones típicos relacionados con la enfermedad.
 - Descartar diagnósticos sugerentes por hallazgos inconsistentes.
 - Caracterización temprana de procesos crónicos inflamatorios, (Reiber et al, 2000) (179).

Tabla 4. Patrones de respuesta inmune humoral en el momento del primer diagnóstico por LCR

Tipo de reacción	Enfermedad
No IgG, IgA, IgM	Encefalitis viral o bacteriana temprana. Polirradiculitis de Guillaín Barré
IgG	-Esclerosis múltiple (menos frecuente IgM 25%, IgA 9%) -Neurosífilis -Encefalitis crónica por HIV
IgA	-Neurotuberculosis -Absceso cerebral -Adrenoleucodistrofia
IgM	-Neuroborreliosis de Lyme -Meningoencefalitis por parotiditis -Linfoma No Hodking en SNC
IgG+IgA+IgM	-Infecciones oportunistas: Citomegalovirus, Toxoplasmosis

Fuente: Wilderman Brigitte, Oschmann Patrick, Reiber Hansoto. Laboratory diagnosis in Neurology.2010 (177)

Esta representación gráfica viene dada de la expresión cuantitativa de los coeficientes Albúmina –Inmunoglobulinas en el LCR, lo que determinará la caracterización de la enfermedad neurológica. La representación gráfica que viene incluida en los programas de laboratorio en la actualidad (pero que no se adjunta al informe) es el diagrama de las razones de Reiber o Reibergrama. Así pues en estos diagramas, una elevación de albúmina indicará una disfunción de la barrera sangre-LCR, mientras que un aumento

de una inmunoglobulina indicará síntesis intratecal, que en el caso del aumento de IgG, el mayor porcentaje de casos estudiados mundialmente corresponde al diagnóstico de Esclerosis Múltiple (Deisenhammer et al, 2006) (180).

La presencia de BOC de IgG en LCR es de gran importancia para el diagnóstico. La causa por la cual en algunos pacientes con EM diagnosticada no se observa la aparición de esta inmunoglobulina G en el análisis cualitativo del LCR ha sido objeto de interés por parte de los investigadores. Ya en 1996 un estudio en pacientes con EM y bandas negativas, presentado por Zeman, concluía que los diagnósticos de pacientes que no presentaban bandas en su LCR debían tomarse con precaución, y que estos casos parecían estar relacionados con un pronóstico relativamente benigno de la enfermedad (Zeman et al. 1996) (113).

Se estima que alrededor de un 3-10% de pacientes con EM, no tienen BOC positivas en LCR (Zeman et al. 1996) (113). Si a esto se añade que la RMN no exprese claras lesiones definitorias de Esclerosis Múltiple, tendríamos un grupo de pacientes ubicados en un limbo diagnóstico si no disponemos de alguna alternativa en el propio LCR para dar cumplimiento a los nuevos criterios de McDonald.

De acuerdo a estos nuevos criterios revisados (2010), un LCR positivo para EM, viene dado por presencia de BOC como análisis cualitativo del LCR y un índice elevado de IgG, como análisis cuantitativo.

Un índice IgG elevado se traduce en una síntesis intratecal de IgG, lo cual en el 70-80% es indicativo de Esclerosis Múltiple (177).

Existe mucha disparidad de opiniones en cuanto al Índice IgG, el cual es calculado por una fórmula no lineal - la fórmula de Link- en la mayoría de los casos- una de las primeras fórmulas de análisis de LCR. Existen

estudios que relacionan el Índice IgG y BOC en pacientes con EM, con valores de positividad de 77% y 74% respectivamente, sin encontrar correlación entre estos parámetros con la edad, duración de la enfermedad, coeficiente de progresión o edad de aparición (Christensen et al, 1978) (178). En contraste, otros estudios encuentran correlaciones inconsistentes entre el Índice IgG y el número de bandas oligoclonales en la progresión de la enfermedad (Verjans et al. 2000) (181). Otros estudios revelan que no hay diferencia confirmada entre el Índice IgG frente a las BOC para el diagnóstico de los tipos EM (Sladkova et al, 2012) (182), y otros no encuentran correlación entre los valores del Índice IgG y BOC en el LCR de los pacientes con EM (Mares et al, 2008) (183).

Reiber y Felgenhauer demostraron en 1987 sobre una base empírica y posteriormente teórica en 1994 con más de 4,200 pacientes que la función hiperbólica (Reibergrama) discrimina mejor que la función lineal (fórmula de Link), las fracciones de proteínas que derivan de la sangre y las que derivan del cerebro y que el Índice de Link solo se ha mantenido en uso en los últimos 30 años, principalmente por su facilidad de evaluación numérica (Reiber, 2000) (179).

Otros concluyen que para confirmar la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, el estudio cualitativo (BOC) debe complementarse con los análisis cuantitativos de inmunoglobulinas, específicos y con buena calidad metodológica (Martínez et al, 2002) (136).

El informe sobre guía en el análisis del LCR de rutina, de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) del año 2006 y basado en un meta análisis para la detección de síntesis intratecal, concluye que la detección de BOC es superior al Índice IgG y la fórmula no lineal en términos de sensibilidad y especificidad. Sin embargo la detección de BOC IgG es técnicamente más exigente que las medidas cuantitativas, de modo

que se ha sugerido que ante la sospecha de EM, las BOC pueden ser omitidas en aquellos pacientes que tengan un índice IgG por encima de 1,1 dado que casi el 100% de estos pacientes ya han sintetizado la IgG por vía intratecal (Deisenhammer et al, 2006) (180).

Pero dado que para el clínico, las BOC son más bien definitorias de la enfermedad y en algunos casos son negativas, merece la pena replantearse el conocimiento del análisis del LCR cuantitativo y retomar (que ya viene expuesto en los nuevos criterios de Mc Donald), no solo la presencia de BOC sino también una elevación de IgG, de forma cuantitativa y expresada gráficamente (para que con un solo vistazo el clínico pueda conocer la producción o ausencia de síntesis intratecal de IgG) y esto último que pudiéramos obtener con la realización del Reibergrama, que en términos prácticos no es más que la expresión de la fórmula de Reiber (ver capítulo 1.14) para el cálculo de los coeficientes albúmina-inmunoglobulinas en una exposición hiperbólica y por lo tanto no lineal, que para el caso concreto de Esclerosis Múltiple pudiera resultar en una herramienta diagnóstica de gran valor. Otra ventaja que tiene el análisis cuantitativo además de estar integrado en los programas de laboratorio en la actualidad, es que es más rápido que las BOC, porque su técnica no es tan exigente, lo que resulta en un tiempo menor de aproximación diagnóstica.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por el Centro Médico de la Universidad de Sarajevo, y publicado en el 2012, en el que se estudiaron 76 pacientes sospechosos de EM de acuerdo a los hallazgos clínicos y de RMN, cuyo objetivo era determinar la correlación entre una IgG elevada como marcador de síntesis intratecal utilizando el Reibergrama y el hallazgo de BOC por Isoelectroenfoque, los investigadores concluyen que existe una correlación entre las dos variables y la elevación IgG presente en los Reibergramas es predictivo de BOC y que además una elevación de

IgG sin la correspondiente respuesta de BOC puede indicar una respuesta inespecífica debido a una alteración de la barrera sangre cerebro en ciertos desórdenes neurológicos. (Karamehic et al. 2012) (184).

Actualmente no disponemos de un informe gráfico de los patrones relacionados con la enfermedad (aunque si existe y viene integrado en los programas de laboratorio, por alguna razón no se realiza) como ya expusimos anteriormente, así como tampoco disponemos de un cálculo del índice de IgG en el informe del laboratorio clínico. Nos planteamos la interrogante de la posibilidad de la construcción de estos patrones gráficos que resumen el análisis cuantitativo del LCR y de esta forma conocer la expresión del patrón predictivo de esclerosis múltiple con nuestras muestras, dada la gran controversia que ha generado la disparidad de resultados de la comunidad científica internacional como ya dijimos anteriormente, sobre la correlación entre BOC e Índice IgG, éste último calculado por las fórmulas no lineales, tipo la fórmula de Link (ver capítulo 1.15), así como también el hallazgo de BOC negativas en pacientes con esclerosis múltiple.

2.2. Hipótesis

Para la realización de nuestro trabajo de investigación nos hemos planteado las siguientes hipótesis de estudio:

¿Puede el Reibergrama detectar síntesis intratecal de IgG en pacientes con esclerosis múltiple?

¿Puede el Reibergrama caracterizar los pacientes con esclerosis múltiple que presentan BOC negativas?

¿Puede el Reibergrama diagnosticar síntesis intratecal de IgG en pacientes con esclerosis múltiple en mayor medida que el Índice de Link, siendo ambos métodos cuantitativos?

¿Se pueden correlacionar los resultados del Reibergrama con los resultados de BOC en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple?

Partiendo de estas interrogantes, se sugiere una investigación que realice los Reibergramas de pacientes sospechosos de EM a partir de los valores encontrados en el informe del análisis de LCR cuantitativo, y correlacione los resultados obtenidos con otro método cuantitativo como es el Índice de Link, así también con los hallazgos de RMN y BOC de los referidos pacientes. Partiendo de esta premisa y de los planteamientos anteriormente considerados, se ha definido un objetivo general y tres objetivos accesorios que se exponen a continuación.

2.3. Objetivo General:

-Conocer la utilidad diagnóstica del Reibergrama, en la determinación de síntesis intratecal de IgG en pacientes sospechosos de Esclerosis Múltiple, contrastándolo con otras pruebas complementarias utilizadas para el diagnóstico de esclerosis múltiple en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.

2.4. Objetivos específicos:

-Comparar la utilidad del Reibergrama frente al Índice de Link siendo ambos métodos cuantitativos de análisis de LCR en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

-Comparar la utilidad del Reibergrama frente a las bandas oligoclonales (BOC) en la determinación de síntesis intratecal de IgG en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

-Comparar la utilidad del Reibergrama frente a la RMN en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

III. SUJETOS Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Para la realización de este trabajo de investigación, se han seguido las distintas etapas de la metodología científica.

En una primera etapa, tras varias reuniones con el director del trabajo y expertos en el tema, se marcó un objetivo inicial y se realizó una revisión bibliográfica sobre el análisis del LCR en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple, con la finalidad que sirviera de guía para el diseño, eligiendo una metodología mixta : cuantitativa y cualitativa.

A partir del punto anteriormente señalado, se definió el objeto de la investigación, así como las características de los individuos que formarían parte del estudio, y los recursos materiales y humanos para llevarla a cabo.

En una segunda etapa, se plantearon los objetivos específicos y se diseñó un estudio cuyos fundamentos metodológicos estaban basados en:

- Recoger los datos del análisis cuantitativo y cualitativo del LCR de cada uno de los individuos incluídos.
- Construir los Reibergramas para cada paciente atendiendo a su análisis de LCR en particular (Ver ejemplos en Anexo 1).
- Medir las diferentes variables del estudio potencialmente relacionadas con los objetivos establecidos.

Por lo tanto, se ha realizado un estudio retrospectivo, descriptivo epidemiológico y de corte transversal en el período comprendido entre Abril 2009 y Abril 2013 en el Hospital Universitario Rafael Méndez (Lorca) con las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de 128 pacientes del servicio de Neurología a los que se le pidieron bandas oligoclonales (BOC), como criterio de sospecha de esclerosis múltiple, a los fines de comparar

las mismas con el Reibergrama, la RMN y el Índice de Link en el diagnóstico de esclerosis múltiple.

- **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

La revisión bibliográfica se realizó en bases de datos nacionales e internacionales, tales como Tripdatabase y *Pubmed*, así como también con artículos científicos que nos fueron proporcionados por el Prof. Dr. Hansotto Reiber, (Neuroquímico Alemán y creador del Reibergrama) y otros que se encuentran publicados en su página Web : www.horeiber.de

Como estrategia de búsqueda, se utilizaron los siguientes términos: reiber, reibergrama, LCR, síntesis intratecal, esclerosis múltiple, BOC, link índice.

- **Estrategia en análisis de resultados**

Se estableció una estrategia con finalidad analítica con el objetivo de determinar, con técnicas estadísticas bivariantes y multivariantes adecuadas la correlación de las variables, identificando el tipo y la magnitud de la correlación.

3.2. Sujetos

3.2.1. Criterios de inclusión

Los pacientes fueron seleccionados en función de los siguientes criterios de inclusión:

-Muestras de LCR de una primera punción lumbar (PL) para cada paciente, bien sea vía ingreso hospitalario o punción lumbar programada desde consultas de neurología.

-Informe de LCR con resultados cuantitativos y con presencia de bandas oligoclonales (BOC), objetivadas bajo técnica de isoelectroenfoque e inmunofijación.

Esto último debido a que las BOC son pedidas en pacientes a los que se les quiere descartar o confirmar una esclerosis múltiple y la técnica de isoelectroenfoque es la preferida por la comunidad internacional científica por tener un mayor índice de seguridad.

3.2.2. Criterios de exclusión

Los pacientes que se excluyeron del estudio fueron los siguientes:

-Pacientes que no tuvieran el análisis de LCR cuantitativo para IgG completo.

-Pacientes que tuvieran más de un informe de LCR cuantitativo en el período estudiado.

3.3. Método

3.3.1. Selección de informes:

Con base a los criterios de inclusión/exclusión ya descritos previamente, se seleccionaron los informes de LCR cuantitativo por el personal de análisis clínicos, previa solicitud a la Jefa de Laboratorio Clínico de nuestro hospital quien autorizó la entrega de los mismos.

3.3.2. Parámetros de estudio

Los parámetros que se estudiaron fueron los siguientes:

-Informe del líquido cefalorraquídeo (LCR):

- Albúmina en sangre y LCR
- IgG en sangre y LCR
- IgM en sangre y LCR
- IgA en sangre y líquido cefalorraquídeo
- Presencia o ausencia de bandas oligoclonales (BOC).

-Historia clínica del paciente:

- Edad
- Sexo
- Hallazgos de RMN
- Síntoma inicial
- Diagnóstico final

3.3.3 Protocolo de recogida de los datos clínicos

La recogida de datos clínicos se realizó en un período de 7 meses, de Mayo –Diciembre 2013, consultando las historias clínicas de los pacientes tanto de las historias físicas, en la sección de Archivo de nuestro hospital,

así como también desde la plataforma informática de gestión clínica de nuestro hospital : SELENE.

3.3.4. Procesamiento de la información

El informe de LCR, es recibido desde el Hospital de Referencia: Hospital Universitario Virgen del Arrixaca, donde se procesan también las BOC con la técnica de Isoelectroenfoco e inmunofijación y se realiza el análisis cuantitativo que recibimos ya informatizado con los resultados de presencia o ausencia de BOC IgG.

Con los resultados de cada informe construimos Reibergramas (ver ejemplos en Anexo 1), con el software Protein Statistic in CSF Analysis with Reibergrams, Version 4.17 (ver ejemplo de pantallas del software en Figuras 5-8), desarrollado por los Dres. Werner Albaum y Hansotto Reiber de la Universidad de Gottingen. Alemania (2012-2013) y de descarga gratuita para profesionales interesados, a través de la página Web de la compañía de equipos informáticos para Laboratorios: Albaum Solutions de Alemania, quienes nos informaron de la descarga y nos facilitaron el manual de instrucciones de usuario. Este software se encuentra validado por el Laboratorio Clínico de la Universidad de Gottingen, Alemania.

Dado que las unidades de medida de densidad en las que se expresan nuestros resultados de laboratorio (g/L y mg/dl) son diferentes a los que usa el software para la construcción de los Reibergramas (mg/L), procedimos a realizar la conversión previa, con la calculadora online para estos fines de la página web: <http://www.convertir-unidades.info>, gratuita y a disposición de todo público interesado. Las unidades convertidas fueron contrastadas con el cálculo manual de las fórmulas de densidad y fueron encontradas correctas. Se estimó como Reibergrama positivo para esclerosis múltiple aquel que presentara síntesis intratecal de IgG.

Para el cálculo del índice de Link (ejemplo de resultados incluidos en Anexo 1) procedimos a generar la fórmula de Link (Ver capítulo 1.14.8) en nuestra hoja de datos de Excel Office para el cálculo del mismo a cada paciente, estimando como positivo un Índice de Link positivo, valores mayores a 0,7. Para la codificación de RMN positiva o negativa de esclerosis múltiple, así como para el diagnóstico clínico positivo o negativo de esclerosis múltiple nos limitamos al informe del Neurólogo tratante de cada caso en particular, consignado en la historia clínica de cada uno de los pacientes de nuestra serie.

3.3.5. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de los resultados, fue necesario procesarlos en una base de datos de Microsoft Office Excel, y posteriormente exportarlos al programa estadístico *G-Stat* versión 2.0.1 de descarga gratuita en la página web: www.e-biometria.com, y que ha sido certificado con acreditación y garantía por el servicio de estadística de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Se realizó el análisis descriptivo básico de las variables cualitativas, las cuales fueron descritas en sus frecuencias absolutas y porcentuales. Además se realizó una tabla descriptiva con la variable *Síntoma Inicial* y *Diagnóstico Final* con sus frecuencias absolutas y relativas.

Las variables cualitativas fueron codificadas para la realización de tablas de contingencia 2x2 y tablas de datos agrupados calculando un índice diagnóstico en términos de prevalencia, sensibilidad, especificidad, likelihood ratio, odds ratio.

En el contraste de hipótesis para este apartado usamos el test de Chi-cuadrado, siendo significativo si $p < 0,05$ con un índice de confianza (IC) de 95%.

Se realizó un análisis multivariante tipo regresión lineal múltiple para estimar la relación entre las variables con r cuadrado, y el test de r de Pearson para estimar la correlación entre variables, previo análisis de heterocedasticidad con la prueba estadística de Durbin Watson, estimando la tolerancia de variables por parte del modelo con el factor incremento varianza (FIV).

En el contraste de hipótesis usamos el Anova siendo significativo si $p < 0,05$ con un índice de confianza (IC) de 95%.

Así también realizamos una regresión logística con los resultados, estableciendo como válido un modelo con un Test de Nagelkerke en torno a 1 y coeficientes de Wald por encima de 1.

Por último para el análisis de los resultados se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones operacionales y validatorias de la utilidad diagnóstica referida en los objetivos:

1.- Falsos negativos: pacientes con prueba negativa, diagnosticados como EMCD.

2.-Sensibilidad: Proporción de individuos con la característica que presentan un resultado positivo. Es la probabilidad (P) de que la prueba sea positiva (T+) entre los individuos que presentan la característica (E+). Indica la utilidad de la prueba para identificar a los pacientes con la característica (las pruebas de screening han de ser muy sensibles). Es una característica intrínseca de la prueba, no viéndose afectada por la prevalencia.

3.-Especificidad: Proporción de individuos sin la característica que presentan un resultado negativo. Es la probabilidad (P) de que la prueba sea negativa (T-) entre los individuos que no presentan la característica (E). Indica la utilidad de la prueba para identificar a los pacientes sin la característica (las pruebas "patognomónicas" son muy específicas). Al

igual que la sensibilidad, es una característica intrínseca de la prueba que no se afecta por la prevalencia.

4.-Valor Predictivo Positivo: Probabilidad (P) de que un paciente tenga la característica (E+) si la prueba resulta positiva (T+). Se reduce conforme disminuye la prevalencia de la característica en la población objeto de estudio. En situaciones de alta prevalencia, en las que se incrementa el VPP, éste será más útil para confirmar un diagnóstico de lo que el VPN para descartarlo.

5.- Likelihood ratio o cociente de probabilidad: el cociente de probabilidad de un resultado x de la prueba, $LR(x)$, es el cociente entre la probabilidad (P) de un resultado x (Tx) en los pacientes que tienen la característica (E+) y la probabilidad (P) de un resultado x (Tx) en los pacientes que no la tienen (E-).El cociente de probabilidad reúne en un único estimador a la sensibilidad y a la especificidad, constituyendo una medida global del poder discriminante de la prueba diagnóstica y no variando con la prevalencia.

6.- Índice de Youden: ó de seguridad diagnóstica. Cuanto más se aproxima a 1, mayor es la calidad del resultado obtenido al realizar una prueba a un paciente.

7.- Odds Ratio: es una medida de efecto y corresponde a un cociente entre la probabilidad de ocurrencia de un evento y la –no probabilidad de ocurrencia del mismo, y expresa, cuantas veces es mas probable que ocurra el evento a que no ocurra. El odds toma valores entre 0 y el infinito y entre mas alto es el Odds más probable es que el evento ocurra.

3.3.6. Confidencialidad del estudio

La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los pacientes, ya que la obtención de los resultados ha procedido de punciones lumbares establecidas por protocolo ante la sospecha de esclerosis múltiple y bajo consentimiento informado previo y firmado por cada paciente.

3.3.7. Conflictos de intereses:

No existen conflictos de intereses.

Figura 5.- Analizador estadístico de las proteínas del LCR con Reibergramas. Versión 4.17. Pantalla de inicio.

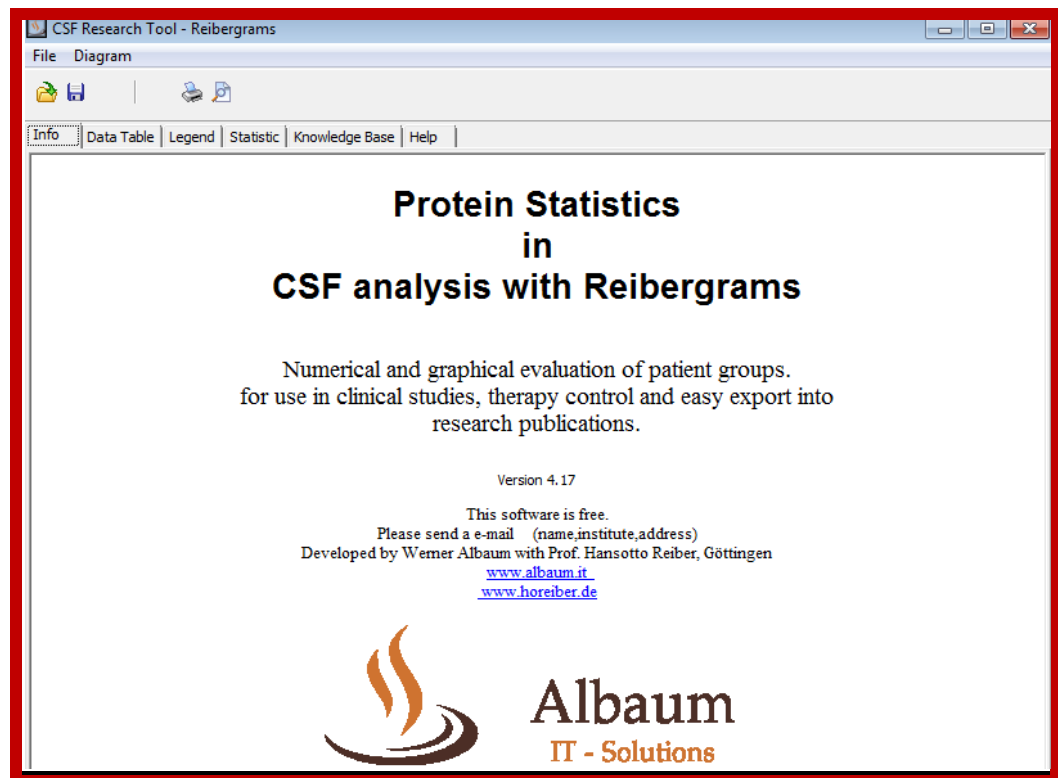


Figura 6. Pantalla para entrada de datos.

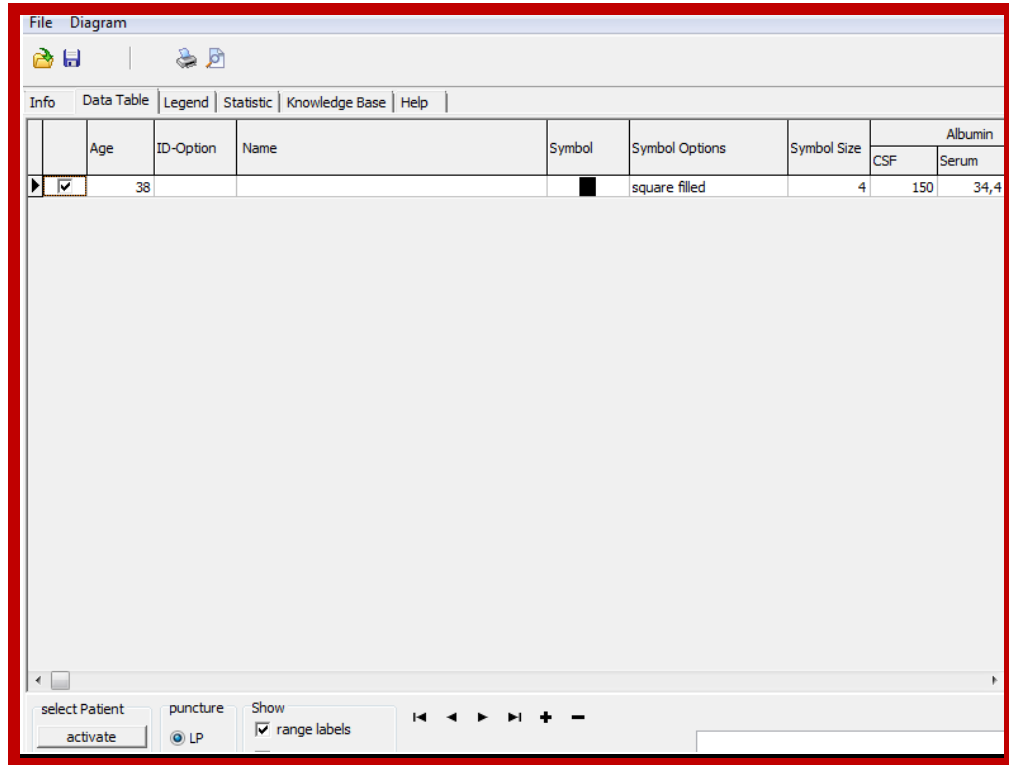


Figura 7. Pantalla de resultados.

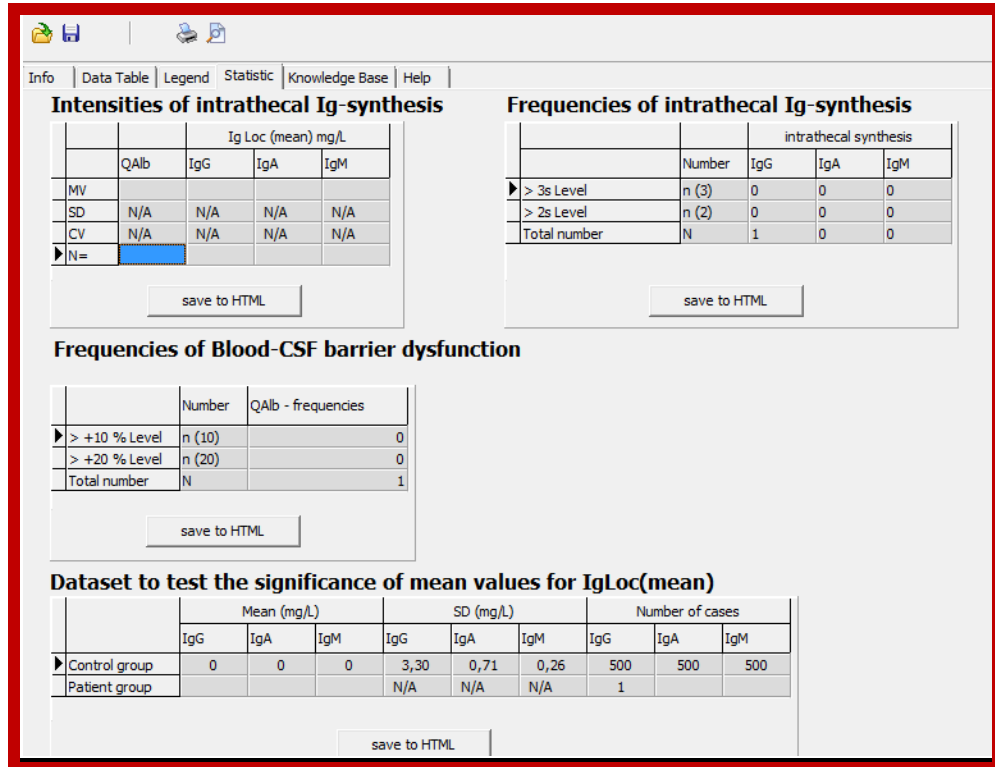
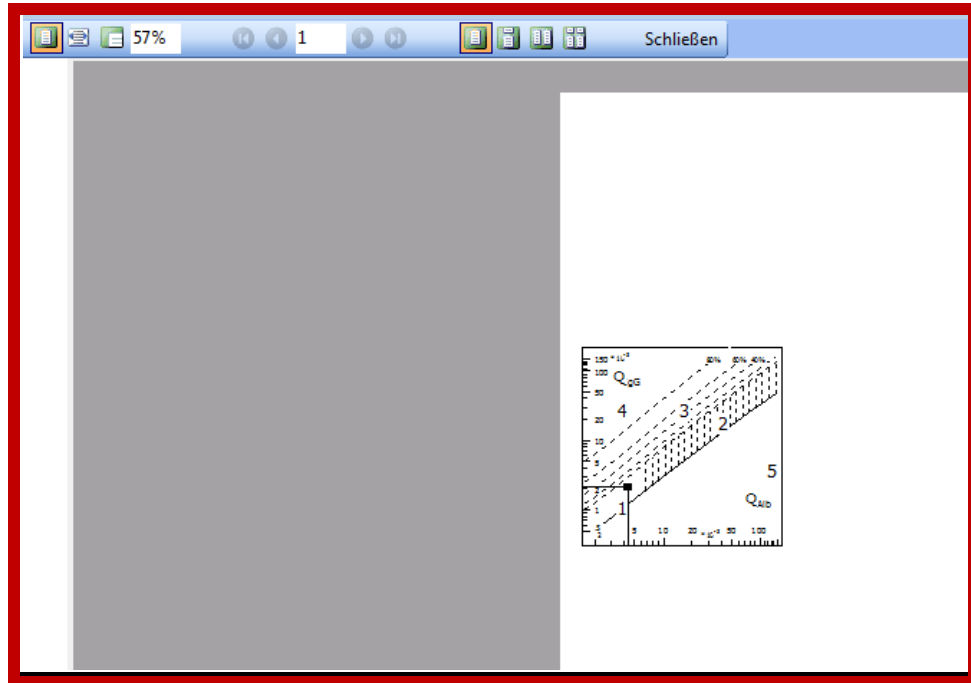


Figura 8. Reibergrama obtenido



VI. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo

Se ha realizado un estudio retrospectivo en una población compuesta por 133 pacientes con sospecha de esclerosis múltiple de los cuales se han excluido cinco, uno de ellos por estar repetido dentro de la serie y los cuatro restantes por no presentar todos los datos de IgG ó Albúmina en el informe de LCR cuantitativo, lo que genera una población final de 128 pacientes sospechosos de esclerosis múltiple, siendo las características generales de los mismos, las que se muestran a continuación:

Tabla 5.- Frecuencia y porcentaje de pacientes de acuerdo a edad:

26/04/2014 20:03		
Frecuencias		
Número de Casos: 128		
EDAD	Frecuencias	Porcentajes
41-60	56	43.75
20-40	45	35.16
>60	26	20.31
<20	1	0.78
Total	128	100.00

En un 43,75 % los pacientes se ubicaron en el rango de edad de 41-60 años, seguidos de los de 20-40 años, en un 35,17%.

Gráfico 1.- Edad de los pacientes por frecuencias

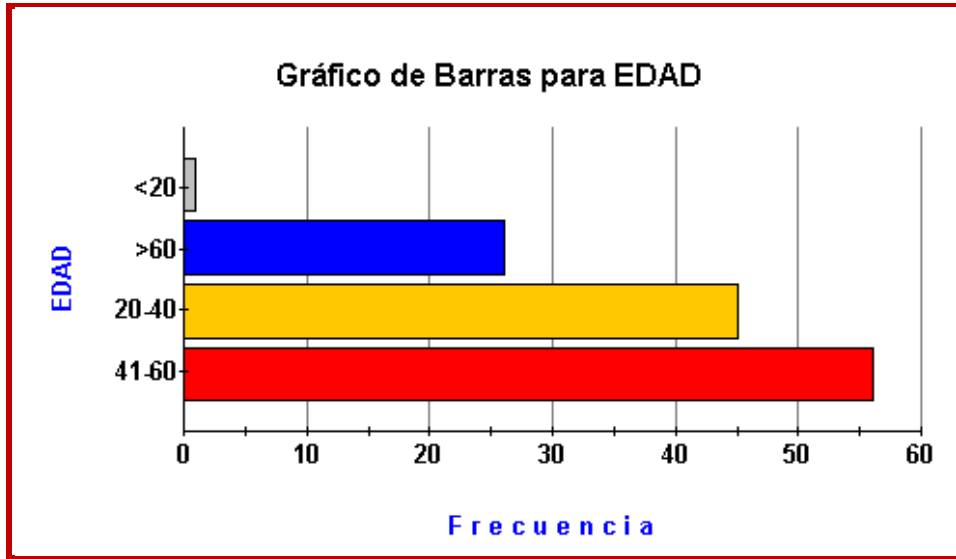


Gráfico 2.- Edad de los pacientes por porcentajes

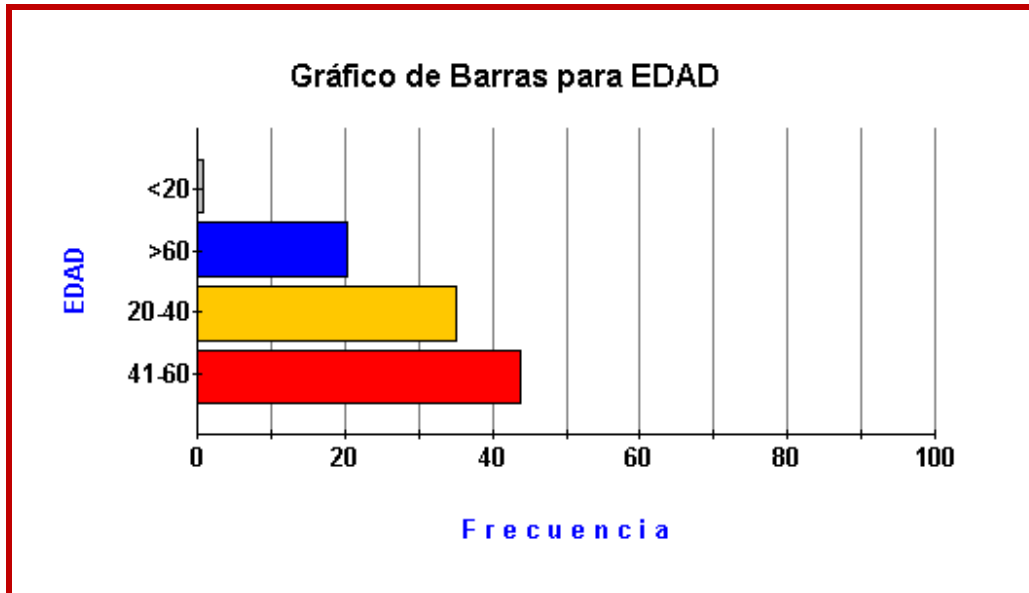


Tabla 6.- Frecuencia y porcentaje de pacientes de acuerdo a sexo

Leyenda: 0= Varón 1= Mujer

26/04/2014 20:07		
Frecuencias		
Número de Casos: 128		
SEXO	Frecuencias	Porcentajes
0	46	35.94
1	82	64.06
Total	128	100.00

El 64,06% de la población correspondió al sexo femenino.

Gráfico 3.- Sexo de los pacientes por frecuencia

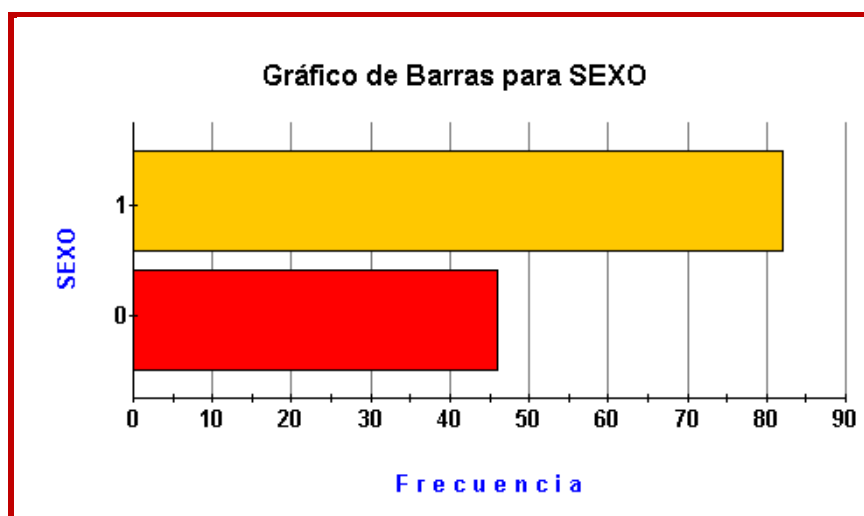


Gráfico 4.- Sexo de los pacientes por porcentajes

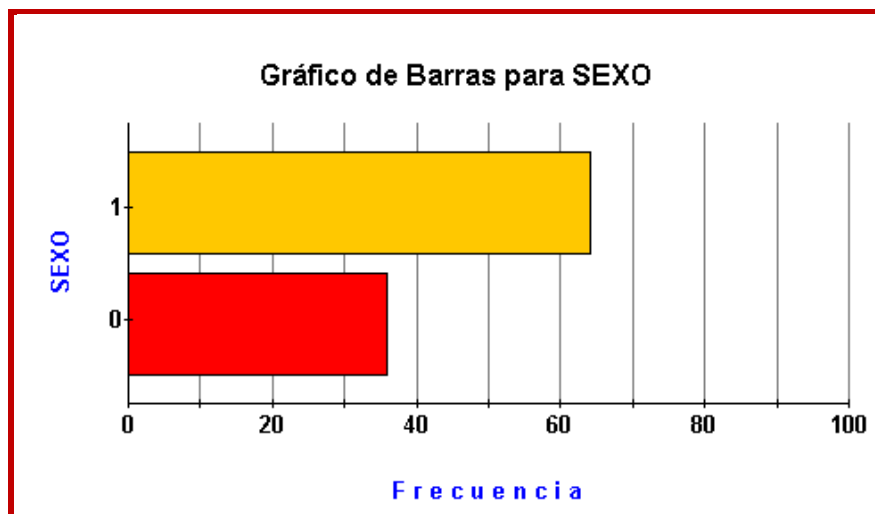


Tabla 7.- Síntoma inicial: frecuencia y porcentajes

Número de Casos: 128		
SINTOMA INICIAL	Frecuencias	Porcentajes
CONVULSIONES	5	3.91
DISMINUCION DE LA AV	23	17.97
DETERIORO COGNITIVO	9	7.03
ALTERACION DE LA MARCHA	5	3.91
DEFICIT SENSITIVO	46	35.94
SIN ANTECEDENTES	1	0.78
TRASTORNO PSICOTICO	1	0.78
VERTIGO	7	5.47
SINCOPE	2	1.56
TRASTORNO ADAPTATIVO	1	0.78
TRASTORNO DEL SUEÑO	1	0.78
TRASTORNO DEPRESIVO	3	2.34
ASINTOMATICO. HALLAZGO CASUAL	2	1.56
DIPLOPIA	4	3.12
ALTERACION ESFINTERIANA	2	1.56
PARKINSONISMO	1	0.78
PAREZIA OCULOMOTORES	1	0.78
CEFALEA	1	0.78
DIPLOPIA	3	2.34
DISARTRIA	2	1.56
DEFICIT MNESICO	1	0.78
CEFALEA	3	2.34
DISNEA	1	0.78
ESTUDIO DE TROMBOFILIA	1	0.78
TEMBLOR	1	0.78
PTOSIS PALPEBRAL	1	0.78
Total	128	100.00

En un 35,94% de los pacientes el síntoma inicial referido fue un *déficit sensitivo*, seguido de *disminución de la AV* en un 17,97%.

Tabla 8A.- Síntoma inicial y Esclerosis múltiple: Déficit Sensitivo

26/04/2014 20:33
 Tabla de Frecuencias de DEFICIT SENSITIVO (filas) por EM (columnas)

Número de Casos: 128

EM	1	0	Total
DEFICIT SENSITIVO			Fila
1	59 46.09	23 17.97	82 64.06
0	28 21.87	18 14.06	46 35.94
Total	87	41	128
Columna	67.97	32.03	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

De los 41 pacientes que tuvieron Esclerosis Múltiple en esta serie, 18 de ellos para un 43,90% del total (41 pacientes), presentaron Déficit Sensitivo como síntoma inicial de la enfermedad.

Tabla 8B.- Síntoma inicial y Esclerosis Múltiple: Disminución de la AV

26/04/2014 20:34
 Tabla de Frecuencias de DISMINUCION DE LA AV (filas) por EM (columnas)

Número de Casos: 128

EM	1	0	Total
DISMINUCION DE LA AV			Fila
1	73 57.03	32 25.00	105 82.03
0	14 10.94	9 7.03	23 17.97
Total	87	41	128
Columna	67.97	32.03	100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

De los 41 pacientes que tuvieron Esclerosis Múltiple en esta serie, 9 de ellos para un 21,95% del total (41 pacientes), presentaron Disminucion de la AV como síntoma inicial de la enfermedad.

Tabla 8C. Diagnóstico Final

Frecuencias		
Número de Casos: 128		
DIAGNOSTICO	Frecuencias	Porcentajes
EPILEPSIA	5	3.91
NEURITIS OPTICA	10	7.81
ESCLEROSIS MULTIPLE R-R	40	31.25
DETERIORO COGNITIVO	2	1.56
ICTUS ISQUEMICO	8	6.25
NEURALGIA DEL TRIGEMINO	1	0.78
ENFERMEDAD DE PARKINSON	2	1.56
ENCEFALITIS POR H1N1	1	0.78
MIELITIS VIRAL VS. PARANEOPLASICA	1	0.78
NEUROPATIA OPTICA ISQUEMICA	2	1.56
DEMENCIA	2	1.56
AUSENCIA DE ENFERMEDAD NEUROLOGICA	1	0.78
VERTIGO PERIFERICO	3	2.34
TRASTORNO SENSITIVO	7	5.47
DEFICIT MNESICO	1	0.78
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT- JACOB	1	0.78
SINDROME DE ROSS	1	0.78
SINDROME CLINICO AISLADO	3	2.34
SINDROME FIBROMIALGICO	1	0.78
MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA	2	1.56
RADICULOPATIA	1	0.78
SINCOPE	1	0.78
MIELOPATIA DORSOLUMBAR	1	0.78
ANEURISMA CEREBRAL	1	0.78
EMPP	1	0.78
SINDROME DEPRESIVO MAYOR	1	0.78

LESION ISQUEMICA MEDULAR	1	0.78
MIELOPATIA CERVICAL	1	0.78
NEURITIS OPTICA	1	0.78
MONOPARESIA VI PAR NO FILIADA	1	0.78
ENCEFALITIS AUTOINMUNE	1	0.78
POLINEUROPATIA MIXTA TOXICO-CARENCIAL	1	0.78
ENCEFALITIS	1	0.78
MIELITIS TRANSVERSA	2	1.56
SINDROME CLINICO AISLADO	1	0.78
SE DESCARTA PATOLOGIA ORGANICA	1	0.78
MONONEUROPATIA ISQUEMICA DE VI NERVIOS DCHO	1	0.78
NEUROPATIA CUBITAL	1	0.78
ENFERMEDAD DE DEVIC	1	0.78
CEFALEA	1	0.78
RADICULOPATIA	3	2.34
ACV ISQUEMICO	2	1.56
MENINGIOENCEFALITIS AUTOINMUNE	1	0.78
AIT	1	0.78
MIGRAÑA CON AURA	1	0.78
ANCLAJE MEDULAR	1	0.78
ESFONDILOARTROPATIA DEGENERATIVA	2	1.56
CEFALEA TENSIONAL	1	0.78
CLIPPERS	1	0.78

Total	128	100.00

De los 128 pacientes estudiados 40 tuvieron un diagnóstico final de *esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR)*, 31,25% y 1 tuvo el

diagnóstico final de *esclerosis múltiple primaria progresiva* (EMPP) para un 0,78%.

Tabla 9.- Esclerosis Múltiple: Frecuencias y Porcentajes:

26/04/2014 20:45		
Frecuencias		

Número de Casos: 128		
EM	Frecuencias	Porcentajes

1	87	67.97
0	41	32.03

Total	128	100.00

Leyenda:

1=NO 0= SI

El diagnóstico de *esclerosis múltiple* fue encontrado en 41 de los 128 pacientes para un 32,03% de la serie.

4.2. Análisis bivariante

Se realizan tablas de contingencia 2x2, para cada una de las variables con índices diagnósticos de prevalencia, sensibilidad, especificidad, likelihood ratio y odds ratio, así como test estadístico de contraste de hipótesis Chi-cuadrado con valor de p, como se muestran a continuación:

4.2.1. Esclerosis múltiple y bandas oligoclonales

Variable Test: Bandas oligoclonales (BOC)

Variable EN: Esclerosis múltiple

Tabla 10. Tabla de contingencia 2x2. Esclerosis múltiple y bandas oligoclonales

26/04/2014 20:55						
Tabla de Frecuencias						
Número de Casos: 128						
		Test +		Test -		Total
						Fila

		28		13		41
EN+		21.87		10.16		32.03

		8		79		87
EN -		6.25		61.72		67.97

Total		36		92		128
Columna		28.12		71.87		100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla						

De los 41 pacientes con *esclerosis múltiple* 28 tuvieron *bandas oligoclonales positivas* para un 21,87% de la serie, 13 pacientes tuvieron *bandas oligoclonales negativas* para un 10,16%.

Tabla 11.- Índices diagnósticos para Bandas Oligoclonales (BOC).

```
26/04/2014 20:56
Índices Diagnósticos
=====

Variable Estado de la Naturaleza: EN
Variable Test: Test

Prevalencia = 0.3203

Sensibilidad = 0.6829 con I.C. al 95.00% [0.5191,0.8192]
Especificidad = 0.9080 con I.C. al 95.00% [0.8268,0.9595]

Prob(EN+ | Test+) = 0.8813 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.8003,0.9623]
Prob(EN+ | Test-) = 0.2588 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.1103,0.4073]

Likelihood Ratio (Test +) = 7.4268 con I.C. al 95.00% [3.7159,14.8438]
Likelihood Ratio (Test -) = 0.3492 con I.C. al 95.00% [0.2217,0.5499]

OR = 21.2692 con I.C. al 95.00% [7.9781,56.7027]
```

```
18/03/2014 12:13
Chi-Cuadrado de Filas por Columnas
=====

Tamaño Muestral: 131
Estadístico de contraste Chi-Cuadrado: 49.8770
G.L.: 1
p-valor: <0.0001
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 5: 0 de 4, un 0.0000%
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 1: 0 de 4, un 0.0000%
```

Las *bandas oligoclonales* muestran en esta serie una sensibilidad de 68,29% y una especificidad de 90,80%, con un valor predictivo positivo de 88,13% para diagnosticar *esclerosis múltiple* en esta serie de pacientes, con una Likelihood ratio de 7,42 con IC al 95%, y OR = 21,27 con IC al 95%, y un valor de $p < 0,0001$.

4.2.2. Esclerosis Múltiple y Reibergrama:

Variable Test: Reibergrama

Variable EN: Esclerosis múltiple

Tabla 12.- Tabla de contingencia 2x2: Esclerosis múltiple y Reibergrama

26/04/2014 21:01				
Tabla de Frecuencias				
Número de Casos: 128				
	Test +	Test -	Total	
				Fila
EN+	39 30.47	2 1.56	41	32.03
EN -	3 2.34	84 65.62	87	67.97
Total	42	86	128	
Columna	32.81	67.19	100.00	

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

De los 41 pacientes con *esclerosis múltiple* 39 tuvieron *Reibergrama positivo* para un 30,47% de la serie, 2 pacientes tuvieron *Reibergrama negativo* para un 1,56%.

Tabla 13.- Índices diagnósticos para Reibergrama

26/04/2014 21:02	
Índices Diagnósticos	
Variable Estado de la Naturaleza: EN	
Variable Test: Test	
Prevalencia = 0.3203	
Sensibilidad = 0.9512 con I.C. al 95.00% [0.8347,0.9940]	
Especificidad = 0.9655 con I.C. al 95.00% [0.9025,0.9928]	
Prob(EN+ Test+) = 0.9650 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.9256,1.0000]	
Prob(EN+ Test-) = 0.0481 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.0000,0.1015]	
Likelihood Ratio (Test +) = 27.5854 con I.C. al 95.00% [9.0541,84.0447]	
Likelihood Ratio (Test -) = 0.0505 con I.C. al 95.00% [0.0131,0.1953]	
OR = 546.0000 con I.C. al 95.00% [87.6685,3400.4909]	

18/03/2014 12:06	
Chi-Cuadrado de Filas por Columnas	
Tamaño Muestral:	131
Estadístico de contraste Chi-Cuadrado:	108.9522
G.L.:	1
p-valor:	<0.0001
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 5:	0 de 4, un 0.0000%
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 1:	0 de 4, un 0.0000%

El *Reibergrama* muestra en esta serie una sensibilidad de 95,12% y una especificidad de 96,55%, con un valor predictivo positivo de 96,50% para diagnosticar *esclerosis múltiple* en esta serie de pacientes, con un Likelihood ratio de 27,58 con IC al 95%, y OR = 546,0 con IC al 95%, y un valor de $p < 0,0001$.

4.2.3. Esclerosis múltiple (EM) y Resonancia magnética nuclear (RMN)

Variable Test: RMN (Resonancia magnética nuclear)

Variable EN: EM (Esclerosis múltiple)

Tabla 14.- Tabla de contingencia 2x2: Esclerosis múltiple y RMN

26/04/2014 21:04			
Tabla de Frecuencias			
Número de Casos: 128			
	Test +	Test -	Total
			Fila
EN+	41 32.03	0 0.00	41 32.03
EN -	1 0.78	86 67.19	87 67.97
Total	42 32.81	86 67.19	128 100.00

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

Los 41 pacientes con *esclerosis múltiple* tuvieron *RMN positiva* para un 32,03 % de la serie.

Tabla 15.- Índices diagnósticos para RMN

26/04/2014 21:05	
Índices Diagnósticos	
<hr/>	
Variable Estado de la Naturaleza: EN	
Variable Test: Test	
Prevalencia = 0.3203	
Sensibilidad = 1.0000 con I.C. al 95.00% [0.9140,1.0000]	
Especificidad = 0.9885 con I.C. al 95.00% [0.9376,0.9997]	
Prob(EN+ Test+) = 0.9886 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.9664,1.0000]	
Prob(EN+ Test-) = 0.0000 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.0000,0.0000]	
Likelihood Ratio (Test +) = 87.0000 con I.C. al 95.00% [12.3944,610.6814]	
Likelihood Ratio (Test -) = 0.0000 con I.C. al 95.00% [0.0000,0.0000]	
OR = 1.7976E308 con I.C. al 95.00% [0.0000,1.7976E308]	

26/04/2014 21:05	
Chi-Cuadrado de Filas por Columnas	
<hr/>	
Tamaño Muestral:	128
Estadístico de contraste Chi-Cuadrado:	123.5161
G.L.:	1
p-valor:	<0.0001
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 5:	0 de 4, un 0.0000%
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 1:	0 de 4, un 0.0000%

La *RMN* muestra en esta serie una sensibilidad de 100% y una especificidad de 98,85%, con un valor predictivo positivo de 98,86% para diagnosticar *esclerosis múltiple* en esta serie de pacientes, con un Likelihood ratio de 87,0 con IC al 95%, y OR = 1,80 con IC al 95%, y un valor de $p < 0,0001$.

4.2.4. Índice de Link y Esclerosis múltiple (EM)

Variable Test: Índice de Link

Variable EN: EM (Esclerosis múltiple)

Tabla 16.- Tabla de contingencia 2x2: Índice de Link y Esclerosis múltiple

11/05/2014 09:00				
Tabla de Frecuencias				
Número de Casos: 128				
	Test +	Test -	Total	
				Fila
EN+	25 19.53	16 12.50	41 32.03	
EN -	3 2.34	84 65.62	87 67.97	
Total	28 21.87	100 78.12	128 100.00	

Los porcentajes de cada celda se refieren al total de la tabla

De los 41 pacientes con Esclerosis Múltiple, 25 tuvieron el *Índice de Link positivo*, para un 19,53%, y 16 pacientes con EM tuvieron Índice de Link negativo para un 12,50%.

Tabla 16.- Índices diagnósticos para Índice de Link

```
11/05/2014 09:02
Índices Diagnósticos
-----

Variable Estado de la Naturaleza: EN
Variable Test: Test

Prevalencia = 0.3203

Sensibilidad = 0.6098 con I.C. al 95.00% [0.4450,0.7580]
Especificidad = 0.9655 con I.C. al 95.00% [0.9025,0.9928]

Prob(EN+ | Test+) = 0.9465 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.8862,1.0000]
Prob(EN+ | Test-) = 0.2878 si Prev = 0.5000 con I.C. al 95.00% [0.0439,0.5318]

Likelihood Ratio (Test +) = 17.6829 con I.C. al 95.00% [5.6635,55.2103]
Likelihood Ratio (Test -) = 0.4042 con I.C. al 95.00% [0.2751,0.5938]

OR = 43.7500 con I.C. al 95.00% [11.7872,162.3845]
```

```
11/05/2014 09:02
Chi-Cuadrado de Filas por Columnas
-----

Tamaño Muestral:                128
Estadístico de contraste Chi-Cuadrado: 53.9639
G.L.:                            1
p-valor:                          <0.0001
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 5: 0 de 4, un 0.0000%
N° de celdas con frecuencias absolutas esperadas < 1: 0 de 4, un 0.0000%
```

El Índice de Link muestra en esta serie una sensibilidad de 60,98% y una especificidad de 96,55 %, con un valor predictivo positivo de 94,65% como contribución diagnóstica en *esclerosis múltiple* en esta serie de pacientes, con un Likelihood ratio de 17,68 con IC al 95%, y OR = 43,75 con IC al 95%, y un valor de $p < 0,0001$.

4.3. Análisis multivariante:

Se ha realizado un análisis por regresión múltiple, siendo la variable respuesta la EM y las variables explicativas: BOC, Reibergrama, RMN e Índice de Link para una estimación de la relación entre variables con r cuadrado. Asimismo hemos realizado la prueba de Pearson para estimar la correlación entre las mismas, previo análisis de heterocedasticidad con la prueba estadística de Durbin Watson (normal cercano a 2), y se ha estimado la tolerancia de variables por el modelo, con el factor de incremento de la varianza (FIV), que debe ser inferior a 2. En el contraste de hipótesis de ha usado el Anova siendo significativo si $p < 0,05$ con IC 95%.

Así también se ha realizado una regresión logística, con un contraste de hipótesis establecido por la prueba estadística de Nagelkerke y la prueba estadística de Cox –Snell en torno a 1 como fiabilidad del modelo y también los coeficientes de Wald por encima de 1 como significativos para el modelo de regresión logística.

Tabla 18.- Correlaciones. Regresión múltiple

26/04/2014 21:10				
Regresión Múltiple. Correlaciones				
Variable Respuesta:	EM			
Variable(s) Explicativa(s):	BOC, REIBERGRAMA, ÍNDICE DE LINK			
Número de Casos:	128			
r de Pearson				
(Significación)				
	EM	BOC	REIBERGRAMA	ÍNDICE DE LIN
EM	1.0000	0.6133 (0.0001)	0.9110 (0.0001)	0.6486 (0.0001)
BOC	0.6133 (0.0001)	1.0000	0.5621 (0.0001)	0.4500 (0.0001)
REIBERGRAMA	0.9110 (0.0001)	0.5621 (0.0001)	1.0000	0.7099 (0.0001)
ÍNDICE DE LINK	0.6486 (0.0001)	0.4500 (0.0001)	0.7099 (0.0001)	1.0000

En esta correlación por la r de Pearson, se muestra como el *Reibergrama* se correlaciona con el diagnóstico de *esclerosis múltiple* en un 91,10%, seguido por el *Índice de Link* con un 64,86% y por último *las bandas oligoclonales (BOC)* en un 61,33%, todos con un valor de $p=0,0001$.

En cuanto a la intercorrelación de las pruebas, el *Reibergrama* se correlaciona mejor con el *Índice de Link* que con las *BOC* (71%), en la misma medida que el *Índice de Link* se correlaciona mejor con el *Reibergrama* (71%) que con las *BOC*. Ambas intercorrelaciones con una $p=0,0001$.

Las *BOC* se intercorrelacionan mejor con el *Reibergrama* (56%), que con el *Índice de Link* (45%), $p=0,0001$.

Tabla 19.- Modelo de regresión lineal múltiple

27/04/2014 12:01
Regresión Lineal Múltiple. Modelo

Variable Respuesta: EM
Variable(s) Explicativa(s): BOC, REIBERGRAMA
Número de Casos: 128

	Coef.	E.E.	t-valor	p-valor
CONSTANTE	0.0166	0.0327	0.5058	0.6139
REIBERGRAMA	0.8226	0.0423	19.4390	0.0001E-35
BOC	0.1536	0.0442	3.4761	0.0007

Anova

Variabilidad	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	F-valor	p-valor
Modelo	23.5457	2	11.7729	340.5347	0.0003E-47
Residual	4.3215	125	0.0346		
Total (corr.)	27.8672	127			

r cuadrado (coeficiente de determinación)	84.4927 %
r cuadrado (ajustado)	84.2445 %
Desviación Típica de los Residuos	0.1859
Coefficiente de variación	27.3559 %
Error Absoluto Medio	0.0675
Durbin-Watson	2.1653

En el modelo de *Regresión Múltiple* utilizado, el *Reibergrama* muestra el coeficiente mas alto, de 0,82 y $p= 0,0001$, seguido por las bandas oligoclonales con un coeficiente de 0,15 y $p= 0,0007$. Lo que significa que en el estudio del LCR en esta serie de pacientes, la prueba diagnóstica que más se relaciona con la EM es el Reibergrama. El análisis por Anova ofrece una $p=0,0003$, ofreciendo la significación estadística de la prueba. Los errores de predicción (residuos), son bajos (0,18). El error absoluto medio calculado es de 0,067 y el estadístico Durbin Watson es de 2,16, lo que indica que no hay heterocedasticidad y que el modelo es adecuado.

El propio modelo ha suprimido el Índice de Link por presentar colinealidad al relacionarse muy directamente con las BOC.

Tabla 20.- Coeficientes de regresión lineal múltiple e índices de confianza

27/04/2014 12:11					
Regresión Lineal Múltiple. Coeficientes e I.C.					
Variable Respuesta:	EM				
Variable(s) Explicativa(s):	BOC, REIBERGRAMA				
Número de Casos:	128				
Variable(s) en el modelo:	CONSTANTE, BOC, REIBERGRAMA				
Coeficientes e I.C. al 95.00%					
	Coef.	E.E.	Límite Inferior	Límite Superior	Factor Incremento Varianza (FIV)
CONSTANTE	0.0166	0.0327	-0.0482	0.0814	
BOC	0.1536	0.0442	0.0662	0.2411	1.4618
REIBERGRAMA	0.8226	0.0423	0.7389	0.9064	1.4618

El Reibergrama muestra el coeficiente más alto (0,82), como ya mostramos anteriormente. El modelo ha tolerado las variables mostrando un factor de incremento de varianza (FIV) de 1,46 tanto para Reibergrama como para BOC. Todas las variables tienen coeficientes en la regresión dentro de los límites superior e inferior con un índice de confianza (I.C.) al 95%.

Tabla 21.- Modelo de Regresión Logística

```
27/04/2014 12:18
Regresión Logística. Modelo
-----
Variable Respuesta:           EM
Valor modelizado (ocurrencia): EM = 1
Variable(s) Explicativa(s):   BOC, REIBERGRAMA, ÍNDICE DE LINK
Número de Casos:              128
Número de Casos con EM = 1 :  87
Número de Casos con EM = 0 :  41

Ajuste del Modelo (Diferencia de Likelihood)
-----
Chi-Cuadrado =    127.6925;    G.L.    2;    p-valor =    0.0002E-24

R Cuadrado del Modelo:
-----
Cox-Snell =      0.6312
Nagelkerke =     0.8832
```

El modelo de regresión logística realizado en esta serie arroja un valor de $p=0,0002$, lo que indica significancia estadística y pruebas de Cox-Snell y Nagelkerke de 0,63 y 0,88 respectivamente, como validatorios del modelo.

Tabla 22.- Regresión Logística: Reibergrama versus Bandas Oligoclonales

Regresión Logística:						
Variable	Coef.	E.E.	Wald	G.L.	p-valor	R
REIBERGRAMA	6.2263	1.1451	29.5662	1	0.0005E-4	0.4144
BOC	2.9354	1.2008	5.9755	1	0.0145	0.1574
CONSTANTE	-4.4562	1.2288	13.1518	1	0.0003	-0.2636

Variable	OR	IC95.0%inf	IC95.0%sup
REIBERGRAMA	505.8830	53.6244	4772.4064
BOC	18.8298	1.7893	198.1549

Tabla de Clasificación para EM (Punto de corte = 0.50)

Observados	Predicción		% Correcto
	1	0	
1	84	3	96.5517 %
0	2	39	95.1220 %
			96.0938 %

Índices de Diagnóstico

Valor Predictivo Positivo =	0.9767
Valor Predictivo Negativo =	0.9286
Sensibilidad =	0.9655
Especificidad =	0.9512
Indice de Youden =	0.9167

El mayor coeficiente lo obtiene el Reibergrama con 6,22 y una $p= 0,0005$, con un Wald de 29,5, y las bandas oligoclonales (BOC) muestran un coeficiente de 2,93 y un valor de $p=0,014$ con un Wald de 5,97, lo cual indica que el Reibergrama se relaciona más con el diagnóstico de esclerosis múltiple (variable dependiente) . La OR del Reibergrama es de 505 y las de las BOC es de 18,8 con IC al 95%, lo que también apoya lo anteriormente expuesto.

Tabla 23.- Índices diagnósticos para Reibergrama en Regresión Logística

Índices de Diagnóstico	
Valor Predictivo Positivo =	0.9767
Valor Predictivo Negativo =	0.9286
Sensibilidad =	0.9655
Especificidad =	0.9512
Índice de Youden =	0.9167
Regresión Logística paso a paso	

Selección hacia adelante	
P-para-entrar:	0.1000
P-para-salir:	0.1000
Paso 1	

Se añade la variable REIBERGRAMA con una p-para-entrar= 0.0007E-24	
Hay 1 variable(s) en el modelo.	
R-cuadrado Cox-Snell =	0.6082
R-cuadrado Nagelkerke =	0.8509
Paso 2	

Se añade la variable BOC con una p-para-entrar= 0.0053	
Hay 2 variable(s) en el modelo.	
R-cuadrado Cox-Snell =	0.6312
R-cuadrado Nagelkerke =	0.8832

El *Reibergrama* muestra por *regresión logística* (Tabla 23), una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo similares a los obtenidos por las pruebas bivariantes previamente mostradas. El Índice de Youden (calculado en la regresión logística) cuando es cercano a 1 ratifica la calidad de la prueba diagnóstica empleada y que en esta serie es de 0,91.

En la tabla 4 se recoge un resumen de la utilidad diagnóstica de las pruebas estudiadas en este trabajo en cuanto a LCR.

Tabla 24. Resumen de los Índices de Utilidad Diagnóstica de las pruebas de LCR

Diagnóstico de Esclerosis Múltiple con LCR en esta serie.

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	FALSOS NEGATIVOS	P VALOR
BOC	68%	91%	88%	10,16%	<0,0001
ÍNDICE LINK	61%	96%	94%	12,50%	<0,0001
REIBERGRAMA	95%	96%	96%	1,56%	<0,0001

Luna Calcaño, Inés Maria. Tesis Doctoral : El Reibergrama en el análisis del LCR y el diagnóstico de Esclerosis Múltiple. Hospital Rafael Méndez. Abril 2014.

V.DISCUSIÓN

En el presente trabajo se pretende conocer la utilidad del Reibergrama en la determinación de síntesis intratecal de IgG, en una población sospechosa de esclerosis múltiple en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. Siendo una prueba realizada a partir de una muestra de LCR, la hemos comparado con las bandas oligoclonales (BOC), que en nuestro hospital se cursan a todo paciente sospechoso de EM. Así también hemos contrastado el Reibergrama con la RMN y con otra prueba cuantitativa de LCR referida en la literatura: el Índice de Link. A todos los pacientes de esta serie se les realizó una punción lumbar, como prueba complementaria a la clínica y a la neuroimagen por RMN, en la búsqueda de esclerosis múltiple.

Inicialmente nuestra muestra estaba compuesta por 133 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos, uno de ellos por encontrarse repetido en la serie y los cuatro restantes por no tener en sus informes los valores de IgG ó Albúmina completos, necesarios para la construcción del Reibergrama, así también como para el cálculo del Índice de Link, en cuanto al análisis cuantitativo. A todos los pacientes se les realizó un Reibergrama individualizado con los valores de su propio informe de LCR, estimando como positivo para EM todos los Reibergramas que mostraron una producción intratecal de inmunoglobulina G (Ver ejemplos en en Anexo I). Con los mismos valores de LCR, calculamos para cada paciente el Índice de Link, como se explicó previamente en la metodología y que se consideraron como positivos valores mayores de 0,7.

De los 128 pacientes evaluados, 56 (43,75%) de la serie tuvieron un rango de edad comprendido entre 41-60 años y 45 (35,16%) tuvieron un rango de

edad entre 20-40 años. Con relación al sexo, 82 pacientes (64,06%), fueron mujeres.

El síntoma inicial de los pacientes sospechosos de esclerosis múltiple en esta serie fue el *déficit sensitivo*, referido por 46 de nuestros pacientes para un 35,94%, seguido por la *disminución de la agudeza visual*, en 23 de los pacientes, para un 17,97%. De acuerdo al Comité ad hoc del Grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes (2007) en su publicación de Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple, Barcelona, Sociedad Española de Neurología (30), el síntoma inicial más frecuente en hasta un 45% de los casos sospechosos es el “déficit sensitivo”, que en nuestra serie fué referido en 35,94% de los casos. Sin embargo el *déficit sensitivo* en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple confirmado se verificó en un 14,06% de los pacientes y la *disminución de la agudeza visual* en un 7,03%.

Los pacientes con EM en esta serie fueron 41 de los 128 pacientes sospechosos para un 32,03%.

En el análisis bivalente con tablas de datos agrupados (2x2), las BOC fueron positivas en 28 pacientes con EM para un 21,87% y fueron negativas en 13 pacientes con EM para un 10,16%. De acuerdo a los estudios de Zeman et al (1996) (113), un 3-10% de pacientes con EM no tienen BOC positivas en LCR (falsos negativos), en nuestra serie estos falsos negativos fueron de un 10,16%. La sensibilidad de las BOC para diagnosticar EM en esta serie fue de 68% y la especificidad de 91%, con un valor predictivo positivo de 88% con un IC al 95% (0,8003-0,9623). De acuerdo a los estudios de Wilderman et al ,2010 (177), la sensibilidad de las BOC es de 56-98%. Según un estudio llevado a cabo en la ciudad de Sao Paulo, Brasil y con el mismo principio metodológico de nuestra serie para la detección de BOC, a saber el isoelectroenfoco (IEF), en el que se

proponía detectar BOC en pacientes sospechosos de esclerosis múltiple, encontraron que las BOC tuvieron una sensibilidad de 54,4% y una especificidad de 82,1% en el diagnóstico de esclerosis múltiple (Diniz da Gama et al, 2009) (190).

Otros estudios establecen una sensibilidad entre 69% y 91% y una especificidad de 59% y 94% para las BOC en el diagnóstico de EM. Schaffler et al, 2010. (191).

Existe mucha variabilidad de información en la literatura científica con relación a la presencia de BOC en pacientes con Esclerosis Múltiple (191) que parece corresponder a la diversidad de la prueba metodológica empleada, como bien nos apunta el Dr. Hansoto Reiber (Neuroquímico Alemán y creador del Reibergrama) en nuestras conversaciones o bien, y al margen de lo expuesto previamente, pudiera tener relación con la capacidad interpretativa de la prueba, cualidad que comparte con el resto de pruebas cualitativas y que podría requerir una prueba previa de validación de orden cuantitativo.

La probabilidad de encontrar BOC positivas en un paciente con EM en nuestra serie, aumenta a 7,42 veces (Likelihood ratio +), con un IC al 95% (3,7159-14,8438). La fuerza de la relación entre variables viene expresada por la Odds ratio que en esta serie es de 21,26 % con un IC al 95%, siendo mayor de 1, indica que existen más probabilidades de que la relación entre estas variables ocurra. Mientras mas alto es la Odds ratio más probable es la relación entre variables. Para el contraste de hipótesis hemos usado la prueba de Chi-cuadrado que resulta con una $p < 0,0001$, lo que indica que la relación entre estas variables, es además estadísticamente significativa.

El Reibergrama fue positivo para síntesis intratecal de IgG en 39 pacientes con EM para un 30,47% y fue negativo en 2 pacientes para un 1,56 % (falsos negativos), de los 41 pacientes con EM (32,03%). La sensibilidad

del Reibergrama para diagnosticar EM en esta serie fue de 95% y la especificidad de 96%, con un valor predictivo positivo de 96% con un IC al 95% (0,9256-1,0000). La probabilidad de encontrar Reibergrama positivo en un paciente con EM, aumenta a 27,58 veces (Likelihood ratio +), con un IC al 95% (9,0541-84,0447). La fuerza de la relación entre variables viene expresada por la Odds ratio que en esta serie es de 546 con un IC al 95%, siendo mayor de 1, indica que existen más probabilidades de que la relación entre estas variables ocurra. Mientras mas alto es la Odds ratio más probable es la relación entre variables. Para el contraste de hipótesis hemos usado la prueba de Chi-cuadrado que resulta con una $p < 0,0001$, lo que indica que la relación entre estas variables, es además estadísticamente significativa.

El estudio por RMN fue positivo en los 41 pacientes con EM para un 32,03%. La sensibilidad de la RMN para diagnosticar EM en esta serie fue de 100% y la especificidad de 99%, con un valor predictivo positivo de 99% con un IC al 95% (0,9664-1,0000). De acuerdo a los trabajos publicados por Tintoré et al, 2006 (158), la sensibilidad de la RMN para diagnosticar EM es de un 87%. De acuerdo a una revisión de estudios de corte internacional realizada por Schaffler et al, 2010 (191), la sensibilidad de la RMN está entre un 35% y 100%, y su especificidad está entre 36 % y 92%.

En nuestra serie la probabilidad de encontrar una RMN positiva en un paciente con EM, aumenta a 87 veces (Likelihood ratio +), con un IC al 95%. La fuerza de la relación entre variables viene expresada por la Odds ratio que en esta serie es de 1,8 % con un IC al 95%, siendo mayor de 1, indica que existen más probabilidades de que la relación entre estas variables ocurra. Mientras mas alto es la Odds ratio más probable es la relación entre variables. Para el contraste de hipótesis hemos usado la

prueba de Chi-cuadrado que resulta con una $p < 0,0001$, lo que indica que la relación entre estas variables, es además estadísticamente significativa.

El Índice de Link fue positivo en 25 pacientes con EM para un 19,53% y negativo en 16 pacientes con EM para un 12,50% (falsos negativos).

La sensibilidad del Índice de Link para diagnosticar EM en esta serie fue de 61% y la especificidad de 96,55%, con un valor predictivo positivo de 94,65% con un IC al 95% (5,6635-55,2103). De acuerdo a Squillacote et al, 2009 (189), un Índice de Link positivo puede ser encontrado en el 90% de los pacientes con esclerosis múltiple, pero no es específico de la enfermedad, ya que también es positivo en el 50% de pacientes con otras enfermedades inflamatorias e infecciosas. La probabilidad de encontrar un Índice de Link positivo en un paciente con EM, aumenta a 17,68 veces (Likelihood ratio +), con un IC al 95% (4,4506-22,0326). La fuerza de la relación entre variables viene expresada por la Odds ratio que en esta serie es de 43,75 con un IC al 95%, siendo mayor de 1, indica que existen más probabilidades de que la relación entre estas variables ocurra. Mientras mas alto es la Odds ratio más probable es la relación entre variables. Para el contraste de hipótesis hemos usado la prueba de Chi-cuadrado que resulta con una $p = 0,5$ lo que indica que la relación entre estas variables, no es estadísticamente significativa.

En cuanto al análisis de regresión múltiple, utilizado para estudiar la relación entre variables, el coeficiente más alto en esta serie lo alcanza el Reibergrama con 0,82 ($p = 0,0001$), y por lo tanto es la prueba diagnóstica que más se relaciona con la variable dependiente (Esclerosis Múltiple), seguido por las BOC con un 0,15 ($p = 0,0007$). El Anova, usado en el contraste de hipótesis, otorga una $p = 0,0003$, por lo que se concluye que es estadísticamente significativo y que el modelo es bueno, ya que da una r cuadrado cercano a 1 (84,49%) y una prueba de Durbin Watson de 2,16 la

cual indica que no hay heterocedasticidad y que la regresión múltiple es adecuada.

Para estimar la correlación entre las variables independientes (BOC, Reibergrama, Índice de Link), con la dependiente (EM), utilizamos el test de correlación de Pearson, que aporta las siguientes conclusiones:

En esta correlación por la r de Pearson, el *Reibergrama* se correlaciona con el diagnóstico de *esclerosis múltiple* en un 91,10%, seguido por el *Índice de Link* con un 64,86% y por último *las bandas oligoclonales (BOC)* en un 61,33%, todos con con valor de $p=0,0001$.

Las BOC se correlaciona en un 61% con el diagnóstico de esclerosis múltiple, y el Índice de Link se correlaciona en un 64% con el diagnóstico de esclerosis múltiple.

En cuanto a la intercorrelación de las pruebas, el *Reibergrama* se correlaciona mejor con el *Índice de Link* que con las BOC (71%), en la misma medida que el *Índice de Link* se correlaciona mejor con el *Reibergrama* (71%) que con las BOC. Ambas intercorrelaciones con una $p=0,0001$.

Las BOC se intercorrelacionan mejor con el *Reibergrama* (56%), que con el *Índice de Link* (45%), $p=0,0001$.

En cuanto a la regresión logística, realizamos las pruebas de Nagelkerke Y de Cox- Snell para validar nuestro modelo, utilizándolas como índices en el contraste de hipótesis, que resultaron en 0,88 y 0,63 respectivamente, un valor cercano a 1, y por lo tanto indicativo que nuestro modelo de regresión logística es válido. Para la relación entre las variables independientes propias del LCR (*Reibergrama* y BOC) con la dependiente (EM), en la regresión logística utilizamos el coeficiente de Wald, que mientras más alto es más significativo y por lo tanto habla de más relación o dependencia entre variables. En nuestra serie el mayor coeficiente lo obtiene el

Reibergrama con 6,22 y una $p= 0,0005$, con un Wald de 29,5, y las bandas oligoclonales (BOC) muestran un coeficiente de 2,93 y un valor de $p=0,014$ con un Wald de 5,97, lo cual indica que el Reibergrama se relaciona más con el diagnóstico de esclerosis múltiple (variable dependiente) . La OR del Reibergrama es de 505 y las de las BOC es de 18,8 con IC al 95%, lo que también apoya lo anteriormente expuesto. El propio modelo de regresión logística elimina la entrada del Índice de Link, determinando colinealidad entre BOC e Índice de Link, puesto que son pruebas que se relacionan fuertemente entre sí. La regresión logística demuestra que el Reibergrama es válido como prueba diagnóstica en EM al determinar síntesis intratecal de IgG, y que lo es, en nuestra serie, superior a las BOC, con un Índice de Youden cercano al 1 (0,91) lo que ratifica la calidad de los índices diagnósticos obtenidos, los que también son similares a los del análisis bivalente para el Reibergrama (sensibilidad, especificidad y valor predictivo).

Por último resaltar, que dado que el Reibergrama se relaciona mejor con el diagnóstico clínico que con las BOC (como se pudiera esperar, siendo ambas pruebas de LCR), parece indicar que el Reibergrama no es capaz de predecir BOC, por lo que convendría estudiar ambas pruebas de forma complementaria en cada paciente, de acuerdo a las recomendaciones científicas en el tema (Martínez Bru et al) (136). Sin embargo los resultados de BOC e Índice de Link en su relación con el diagnóstico de la enfermedad son muy parecidos, pero ambas pruebas no se relacionan con la fuerza del Reibergrama (91%), en dicha enfermedad y cuando las separamos se relacionan cada una mejor con el Reibergrama que entre ellas mismas. En este sentido, pudiera plantearse un nuevo estudio que esclarezca la posibilidad de que el Reibergrama como análisis cuantitativo, sea una prueba inicial para validar las BOC, o bien estudiar si la detección

de BOC, al ser una prueba de orden cualitativo plantea alguna dificultad metodológica. Esto, a la luz de que en esta serie las BOC han mostrado mas falsos negativos (10,16%), que el Reibergrama (1,56%), en el diagnostico de esclerosis múltiple. De acuerdo con las conclusiones de Schaffler et al, 2010, tras la revisión de 42 estudios sobre pruebas diagnósticas en esclerosis múltiple, la variabilidad de los resultados de las pruebas complementarias y las limitaciones de las mismas en esta enfermedad, parece debida a que no existe ninguna prueba “gold standard”, para validarlas (191).

A la luz de los resultados de este estudio nos planteamos nuevas hipótesis, que pudieran abrir paso a una nueva investigación:

- ¿Es el Reibergrama como método cuantitativo capaz de validar las BOC, siendo éstas cualitativas?
- ¿Es el Reibergrama capaz de predecir los falsos negativos de las BOC?
- ¿Pudieran obedecer los falsos negativos de las BOC con Reibergrama positivo, neuroimagen positiva para EM y diagnostico clínico final de EM a error metodológico de las mismas?
- ¿Puede ser usado el Reibergrama como prueba de detección precoz de Esclerosis Múltiple?
- ¿Puede el Reibergrama descartar esclerosis múltiple en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) o predecir la evolución de este último a EM?

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer en este estudio se enumeran a continuación:

1.- El Reibergrama aporta mayor utilidad diagnóstica que las bandas oligoclonales (BOC) en el estudio del LCR al determinar síntesis intratecal de IgG en pacientes con esclerosis múltiple en esta serie, en términos de mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y menos falsos negativos.

2.- La prueba complementaria “princeps” para el diagnóstico de esclerosis múltiple en nuestra serie es la RMN, con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo más altos que el resto de pruebas estudiadas.

3.- En esta serie el Reibergrama como prueba complementaria del LCR se correlaciona más con el diagnóstico clínico de esclerosis múltiple que con las bandas oligoclonales (BOC), así como también las BOC se correlacionan más con el diagnóstico que con el Reibergrama. Ambas pruebas se correlacionan muy poco entre sí.

4.-El Índice de Link en nuestra serie, aporta resultados similares a los de las bandas oligoclonales (BOC) en cuanto a sensibilidad, sin embargo se relaciona mejor con el Reibergrama que con las BOC, con el que comparte similitudes en términos de especificidad y valor predictivo positivo, aunque presenta más falsos negativos que el Reibergrama y que las bandas oligoclonales (BOC).

5.- El Reibergrama se correlaciona positivamente y en mayor medida con el diagnóstico de EM, que el resto de pruebas del LCR estudiadas en esta serie.

VII. ANEXO I: Ejemplos de Reibergramas de la serie.

Varón de 55 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 230mg/l. Albúmina en suero: 43,5mg/l.
 Cociente Alb: 5,3mg/l. IgG en LCR: 23,2mg/l. IgG en suero: 9,5mg/l. **Cociente IgG: 2,4mg/l.**
Índice de Link: 0,4mg/l. IgA en LCR: 2,7mg/l. IgA en suero: 2,6mg/l. Cociente IgA: 1.0mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente: Reibergrama: el cociente de IgG = 2,4mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

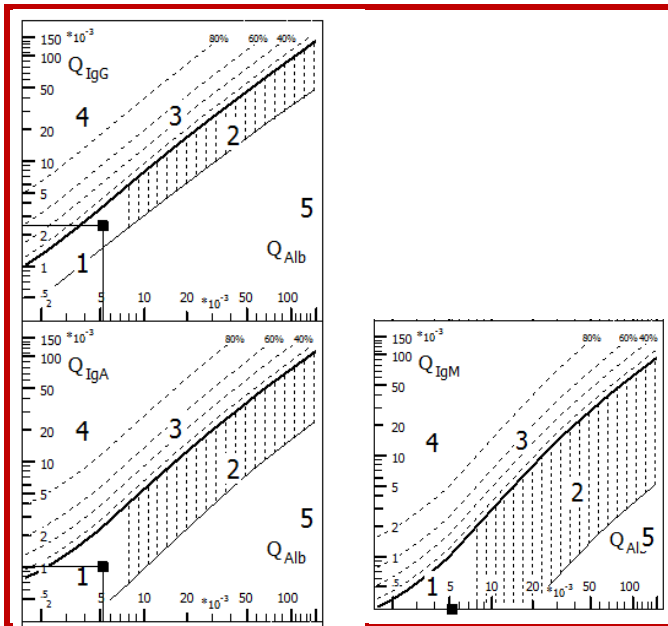


Tabla paciente. En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	QAlb	Ig Loc (mean) mg/L			Number	intrathecal synthesis			
		IgG	IgA	IgM		IgG	IgA	IgM	
MV									
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 3s Level	n (3)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
N=					Total number	N	1	1	1

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction			
	Number	QAlb - frequencies	
> +10 % Level	n (10)		0
> +20 % Level	n (20)		0
Total number	N		1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,13	0,89	0,34	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

Varón de 50 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 190mg/l. Albúmina en suero: 41,7mg/l.
 Cociente Alb: 4,6mg/l. IgG en LCR: 14,7mg/l. IgG en suero: 7,1mg/l. **Cociente IgG: 2,1mg/l.**
Índice de Link: 0,4mg/l. IgA en LCR: 1,6 mg/L. IgA en suero: 1,4mg/l. Cociente IgA: 1,1mg/l.
 IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente: Reibergrama: el cociente de IgG = 2,1mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

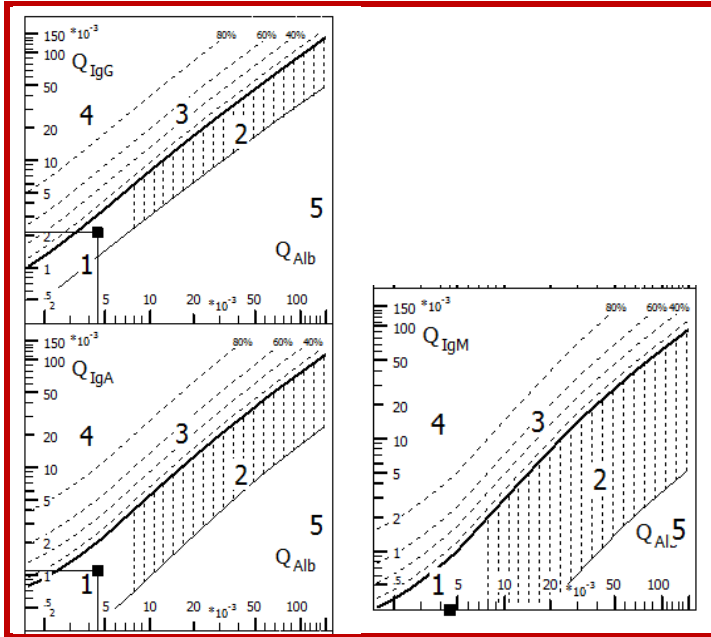


Tabla paciente. En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	intrathecal synthesis			
	Number	IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

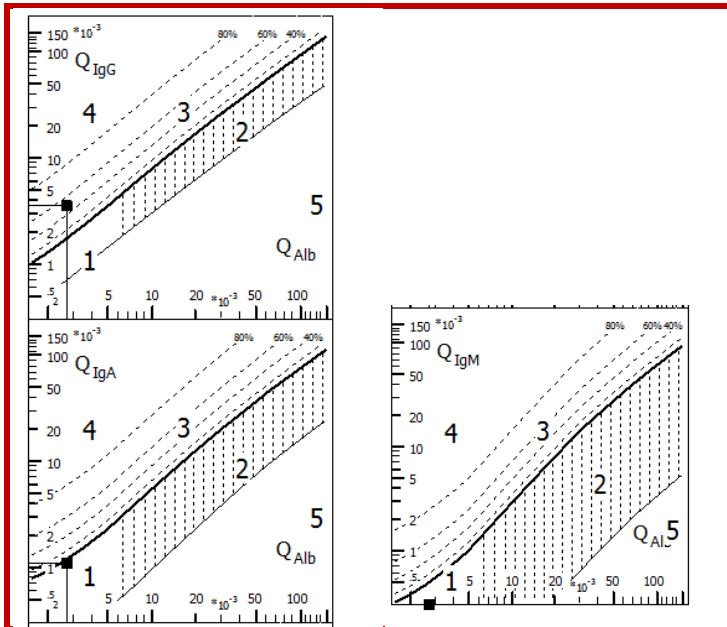
Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	3,48	0,75	0,27	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 36 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 110mg/l. Albúmina en suero: 40,1mg/l. Cociente Alb: 2,7mg/l. IgG en LCR: 38,6mg/l. IgG en suero: 11mg/l. **Cociente IgG: 3,5mg/l.** **Índice de Link: 1,2mg/l.** IgA en LCR: 1,6mg/l. IgA en suero: 1,5mg/l. Cociente IgA: 1,1mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 2,9mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: positivas.**

Reibergrama: el cociente de IgG = 3,5 cae en zona 3: síntesis intratecal de IgG. Esclerosis múltiple.



En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG lo que indica que el Reibergrama es positivo para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV	N/A	N/A	N/A	N/A
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	1	0	0
> 2s Level	n (2)	1	1	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	1,88	0,42	0,14	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 72 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 150mg/l. Albúmina en suero: 31,0mg/l. Cociente Alb: 4,8mg/l. IgG en LCR: 12,7mg/l. IgG en suero: 6,1mg/l. **Cociente IgG: 2,1mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 1,6mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 2,3mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura Paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,1mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

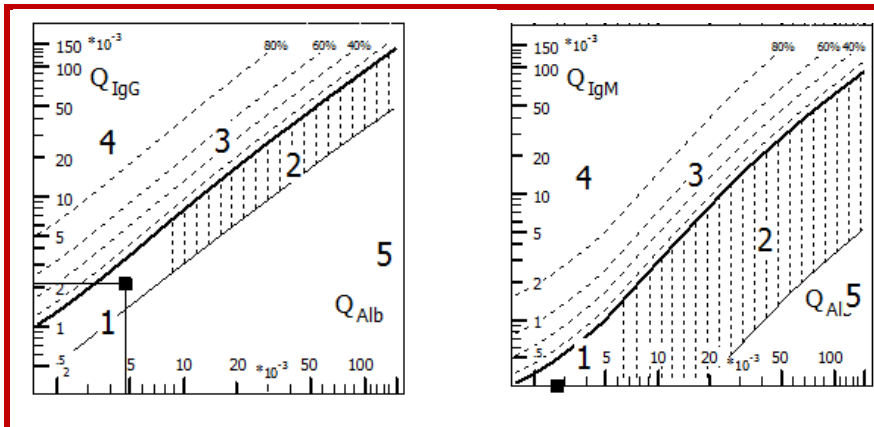


Tabla Paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	3,67	0,79	0,29	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Mujer de 59 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 140mg/l. Albúmina en suero: 37,5mg/l. Cociente Alb: 3,7mg/l. IgG en LCR: 13,1mg/l. IgG en suero: 7,8mg/l. **Cociente IgG: 1,7mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 1,5 mg/L. IgA en suero: 1,9mg/l. CocienteIgA: 0,8mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

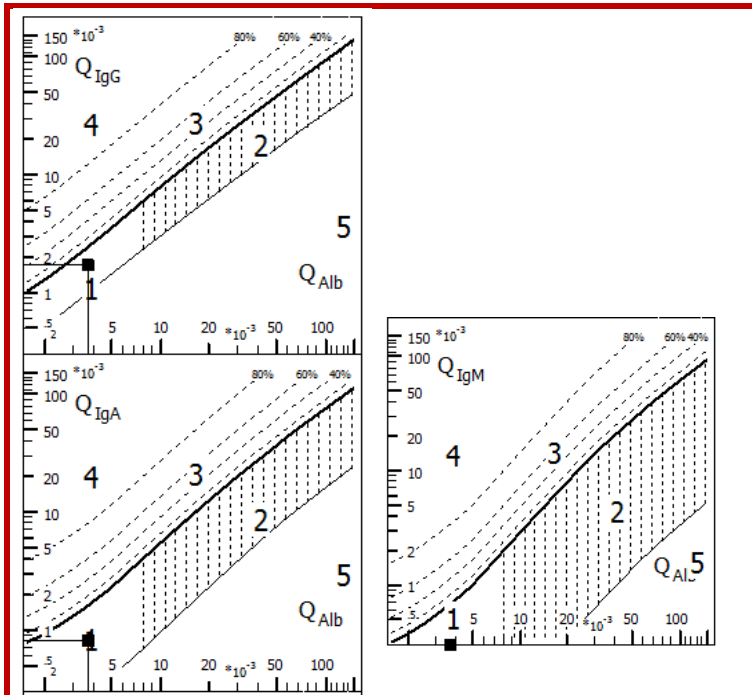


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	intrathecal synthesis			
	Number	IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,68	0,58	0,20	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Varón de 45 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 130mg/l. Albúmina en suero: 39,2mg/l. Cociente Alb: 3,3mg/l. IgG en LCR: 27,5mg/l. IgG en suero: 10,3mg/l. **Cociente IgG: 2,7mg/l.** **Índice de Link: 0,8mg/l.** IgA en LCR: 3,6mg/l. IgA en suero: 2,1mg/l. Cociente IgA: 1.7mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 2,9mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

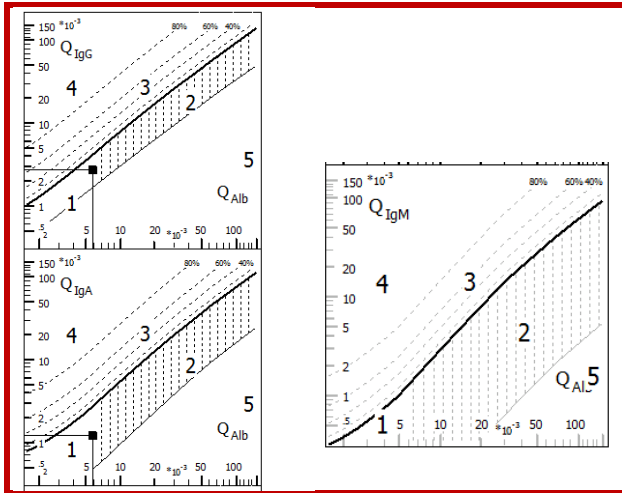


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction		
	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,71	1,03	0,40	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

Mujer de 86 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 170mg/l. Albúmina en suero: 29,1mg/l. Cociente Alb: 5,8mg/l. IgG en LCR: 26mg/l. IgG en suero: 11mg/l. **Cociente IgG: 2,4mg/l. Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 2,6mg/l. IgA en suero: 2,8mg/l. Cociente IgA: 0,9mg/l. IgM en LCR: 1,1mg/l. IgM en suero: 1,7mg/l. Cociente IgM: 0,6mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Reibergrama: el cociente de IgG = 2,4mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

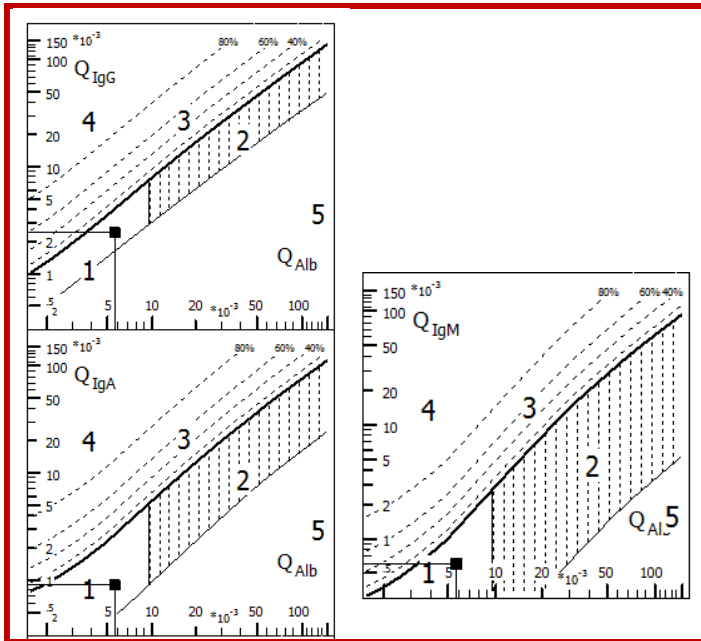


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
►N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
► > 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
► > +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
► Control group	0	0	0	4,61	1,00	0,39	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 48 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 450mg/l. Albúmina en suero: 42,6mg/l.
 Cociente Alb: 10,6mg/l. IgG en LCR: 36,8mg/l. IgG en suero: 6,9mg/l. **Cociente IgG: 5,3mg/l.**
Índice de Link: 0,5mg/l. IgA en LCR: 8,9mg/l. IgA en suero: 2,3mg/l. Cociente IgA: 3,9mg/l. IgM
 en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 9,6mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura Paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 5,3mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no hay síntesis intratecal y por lo tanto no hay esclerosis múltiple.

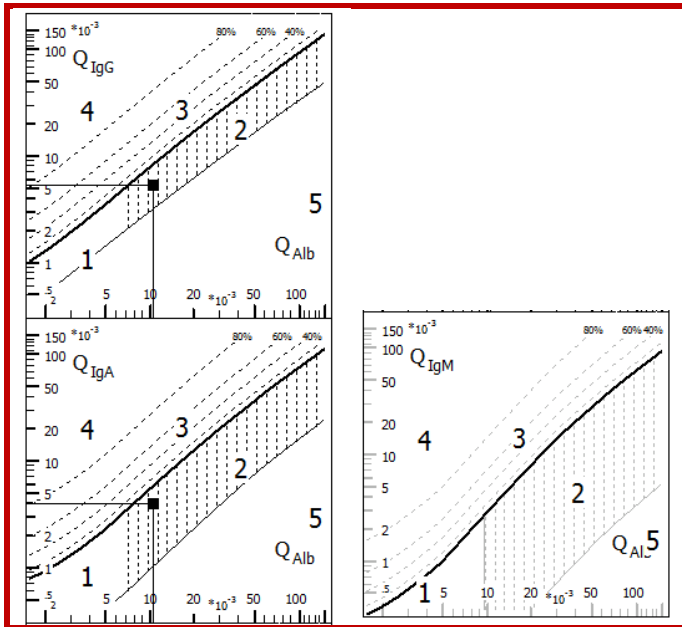


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es negativo para esclerosis múltiple, aunque muestra una disfunción de barrera de sangre-LCR.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
▶				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
▶ > 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
▶		

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
▶ Control group	0	0	0	4,61	1,00	0,39	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 65 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 690mg/l. Albúmina en suero: 28,5mg/l. Cociente Alb: 24,2mg/l. IgG en LCR: 27,5mg/l. IgG en suero: 10,3mg/l. **Cociente IgG: 1,3mg/l.** Índice de Link: **0,05mg/l.** IgA en LCR: 2,9mg/l. IgA en suero: 2,6mg/l. Cociente IgA: 1.1mg/l. IgM en LCR: 0,89mg/l. IgM en suero: 1,4mg/l. Cociente IgM: 0,6mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,3mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

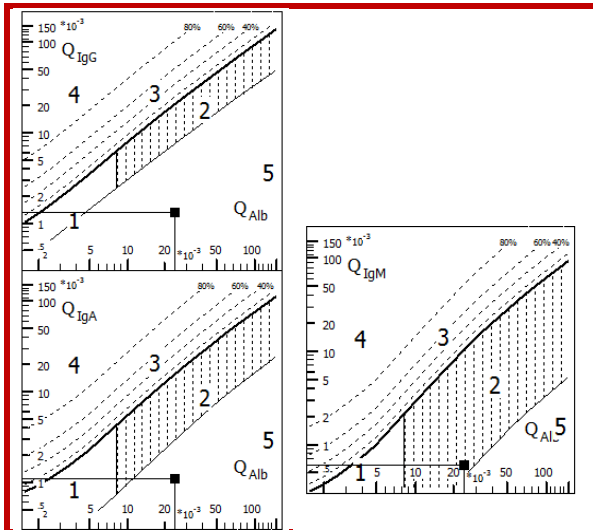


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de cero (0) aunque hay valores para disfunción de barrera sangre-LCR para IgM. Los cocientes para IgG e IgA se corresponden a fallo en la técnica (zona 5).

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	23,82	6,14	4,24	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Varón de 55 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 230mg/l. Albúmina en suero: 31,2mg/l.
 Cociente Alb: 7,4mg/l. IgG en LCR: 29,5mg/l. IgG en suero: 8,4mg/l. **Cociente IgG: 3,5mg/l.**
Índice de Link: 0,4mg/l. IgA en LCR: 0,3mg/l. IgA en suero: 2,1mg/l. Cociente IgA: 0,1mg/l. IgM
 en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 6,6mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura Paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,5mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple.

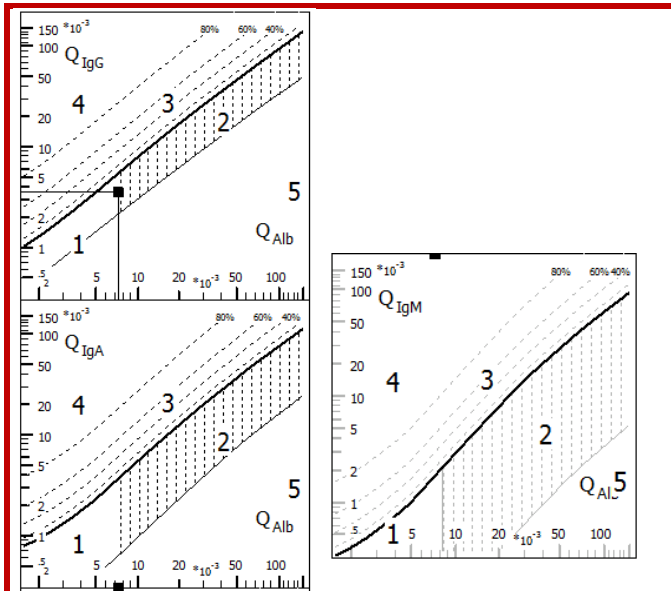


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que
 es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	6,19	1,38	0,58	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Varón de 52 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 570mg/l. Albúmina en suero: 38,2mg/l.
 Cociente Alb: 14,9mg/l. IgG en LCR: 10,7mg/l. IgG en suero: 13,1mg/l. **Cociente IgG: 0,8mg/l.**
Índice de Link: 0,05mg/l. IgA en LCR: 2,07mg/l. IgA en suero: 2,7mg/l. Cociente IgA: 0,8mg/l
 IgM en LCR: 1,07mg/l. IgM en suero: 6,2mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: positivas**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 0,8mg/l, cae en zona 5: fallo en la técnica, no esclerosis múltiple. Se evidencia disfunción de barrera sangre-LCR para IgM.

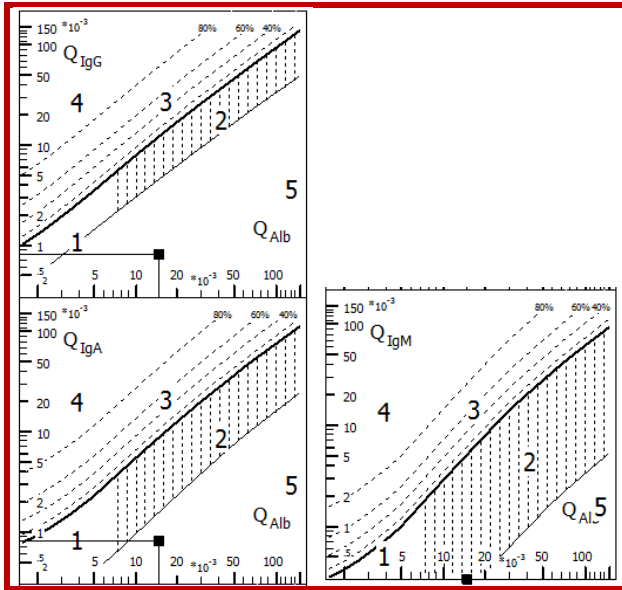


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de cero (0) aunque hay valores para disfunción de barrera sangre-LCR para IgM. Los cocientes para IgG e IgA caen en error estadístico (zona 5).

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L					intrathecal synthesis			
	QAlb	IgG	IgA	IgM	Number	IgG	IgA	IgM	
MV					> 3s Level	n (3)	0	0	0
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Total number	N	1	1	1
N=									

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction		
	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	13,96	3,42	1,92	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

Mujer de 29 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 160mg/l. Albúmina en suero: 41,8mg/l.
 Cociente Alb: 3,8mg/l. IgG en LCR: 45mg/l. IgG en suero: 10,6mg/l. **Cociente IgG: 4,2mg/l.**
Índice de Link: 1,1mg/l. IgA en LCR: 1,5mg/l. IgA en suero: 1,4mg/l. Cociente IgA: 1.1mg/l IgM
 en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 9,6mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: Positivas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 4,2mg/l, cae en zona 3: síntesis intratecal, esclerosis múltiple.

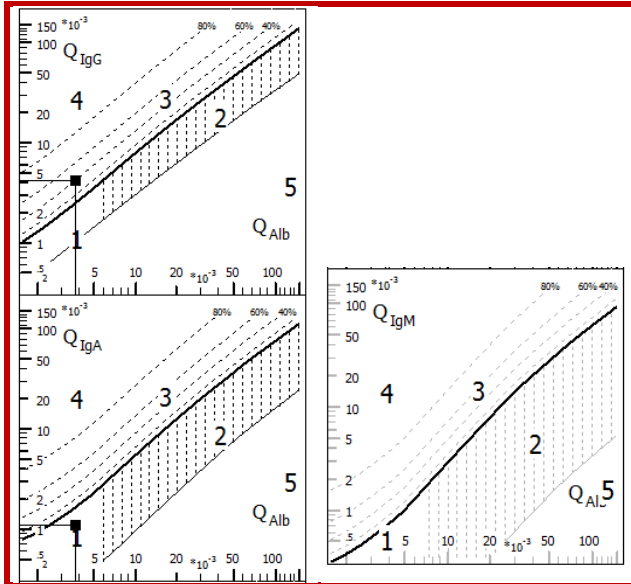


Tabla paciente .: En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG lo que indica que el Reibergrama es positivo para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	1	0	0
> 2s Level	n (2)	1	0	0
Total number	N	1	1	0

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,77	0,60	0,21	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

Mujer de 90 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 160mg/l. Albúmina en suero: 21,8mg/l. Cociente Alb: 7,3mg/l. IgG en LCR: 11,4mg/l. IgG en suero: 5,7mg/l. **Cociente IgG: 2mg/l. Índice de Link: 2,3mg/l.** IgA en LCR: 3,6mg/l. IgA en suero: 2,1mg/l. Cociente IgA: 1.7mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 2,9mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

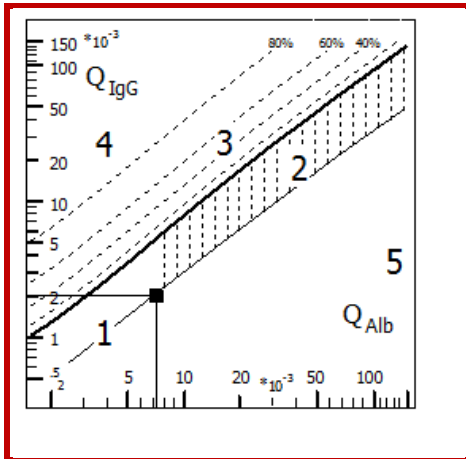


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	6,09	1,36	0,57	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Mujer de 38 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 150mg/l. Albúmina en suero: 44mg/l.
 Cociente Alb: 3,4mg/l. IgG en LCR: 70,6mg/l. IgG en suero: 8,8mg/l. **Cociente IgG: 8mg/l. Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 1,8mg/l. IgA en suero: 2,3mg/l. Cociente IgA: 0,8mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: Positivas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 8mg/l, cae en zona 3: síntesis intratecal, esclerosis múltiple.

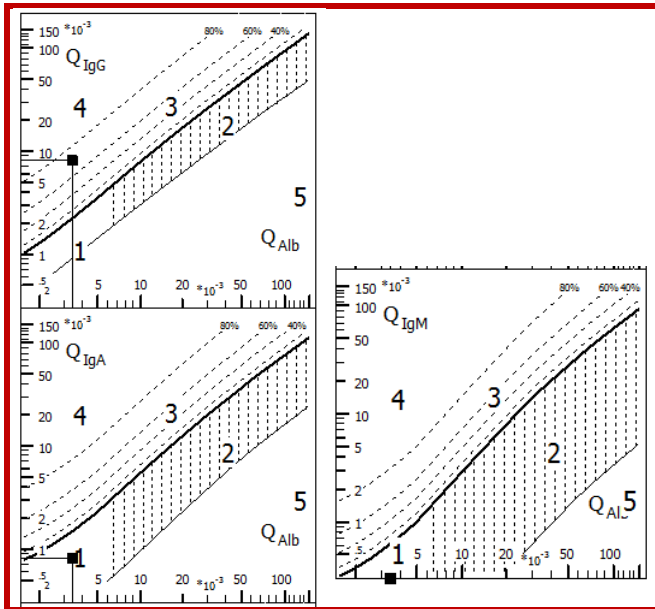


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG lo que indica que el reibergrama es positivo para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	1	0	0
> 2s Level	n (2)	1	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,43	0,53	0,18	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Varón de 64 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 230mg/l. Albúmina en suero: 34,4mg/l.
 Cociente Alb: 6,7mg/l. IgG en LCR: 25,4mg/l. IgG en suero: 8,7mg/l. **Cociente IgG: 2,9mg/l.**
Índice de Link: 0,6mg/l. IgA en LCR: 4,3mg/l. IgA en suero: 2,3mg/l. Cociente IgA: 1.9mg/l .**BOC**
IgG: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,9mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple.

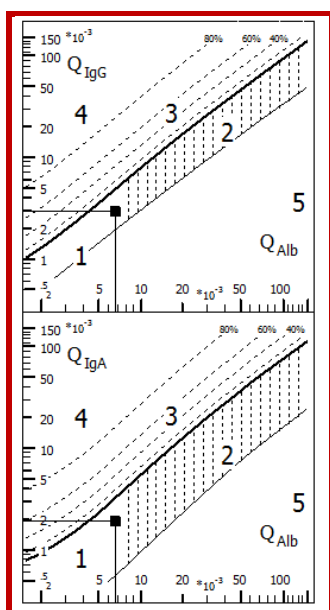


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	5,49	1,21	0,49	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Varón de 83 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 500mg/l. Albúmina en suero: 30,4mg/l.
 Cociente Alb: 16,4mg/l. IgG en LCR:60,7mg/l. IgG en suero: 6,2mg/l. **Cociente IgG: 9,8mg/l.**
Índice de Link: 0,5mg/l. IgA en LCR: 9,1mg/l. IgA en suero: 1,9mg/l. Cociente IgA: 4,8mg/l. IgM
 en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 5,4mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 9,8mg/l, cae en zona 2: disfunción de barrera, no esclerosis múltiple.

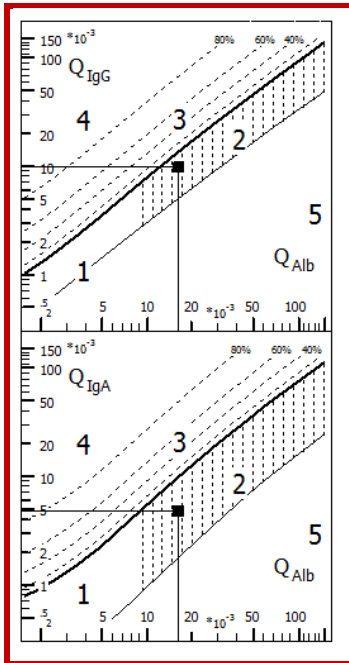


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es negativo para esclerosis múltiple, aunque muestra una disfunción de barrera de sangre-LCR.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L					intrathecal synthesis			
	QAlb	IgG	IgA	IgM		Number	IgG	IgA	IgM
MV					> 3s Level	n (3)	0	0	0
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Total number	N	1	1	0
►N=									

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction		
	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
►Control group	0	0	0	15,54	3,85	2,26	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

Varón de 37 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 290mg/l. Albúmina en suero: 53,9mg/l.
 Cociente Alb: 5,4mg/l. IgG en LCR: 27,4mg/l. IgG en suero: 8,9mg/l. **Cociente IgG: 3,1mg/l.**
Índice de Link: 0,5mg/l. IgA en LCR: 2,3mg/l. IgA en suero: 2,4mg/l. Cociente IgA: 1.6mg/l. IgM
 en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 1,4mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,1mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple

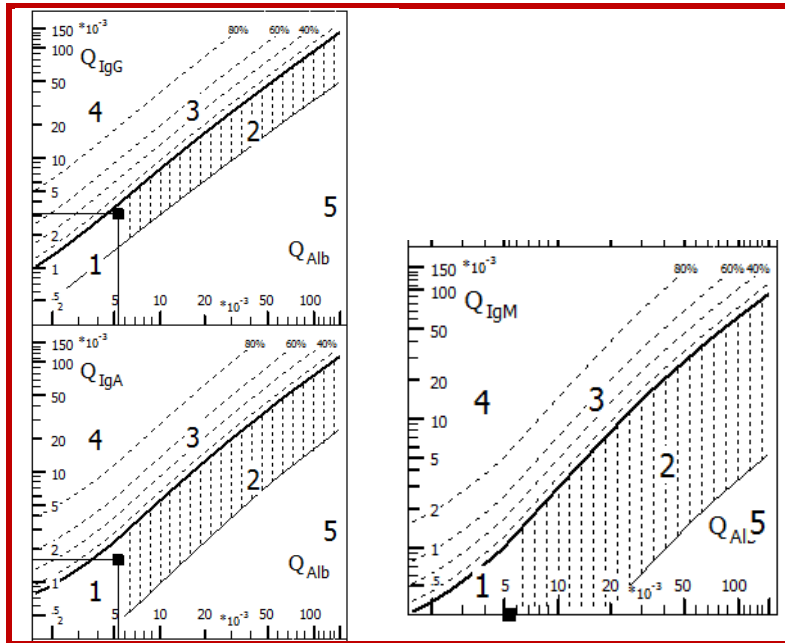


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L					intrathecal synthesis			
	QAlb	IgG	IgA	IgM		Number	IgG	IgA	IgM
MV					> 3s Level	n (3)	0	0	0
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Total number	N	1	1	1
N=									

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction		
	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,23	0,92	0,35	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

Mujer de 88 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 210mg/l. Albúmina en suero: 32,2mg/l. Cociente Alb: 6,5mg/l. IgG en LCR: 21,6mg/l. IgG en suero: 6,2mg/l. **Cociente IgG: 3,5mg/l.** **Índice de Link: 0,3mg/l.** IgA en LCR: 2,8mg/l. IgA en suero: 1,7mg/l. Cociente IgA: 1.6mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 4,3mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,5mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

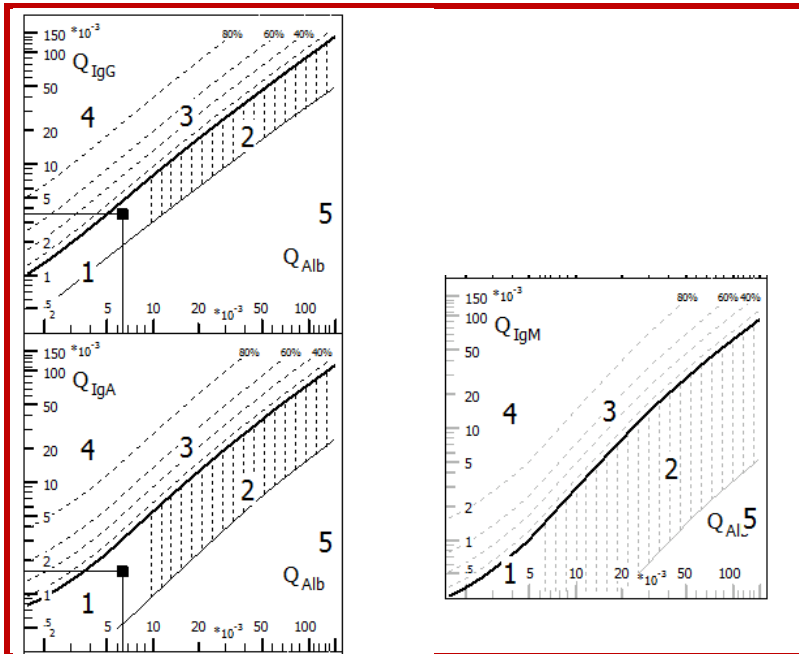


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L					intrathecal synthesis			
	QAlb	IgG	IgA	IgM		Number	IgG	IgA	IgM
MV					> 3s Level	n (3)	0	0	0
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Total number	N	1	1	0
N=									

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction		
	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)									
	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	5,29	1,17	0,47	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

Mujer de 37 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 150mg/l. Albúmina en suero: 24,9mg/l. Cociente Alb: 6mg/l. IgG en LCR: 18,6mg/l. IgG en suero: 8,8mg/l. **Cociente IgG: 2,1mg/l. Índice de Link: 0,6mg/l.** IgA en LCR: 1,8mg/l. IgA en suero: 1,3mg/l. Cociente IgA: 1.4mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 1,15mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,1mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

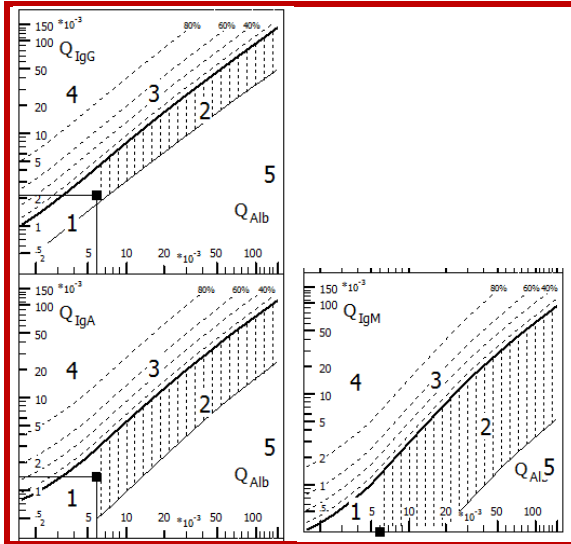


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,80	1,05	0,41	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 54 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 150mg/l. Albúmina en suero: 46,4mg/l. Cociente Alb: 3,2mg/l. IgG en LCR: 25,4mg/l. IgG en suero: 12,3mg/l. **Cociente IgG: 2,1mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 1,8mg/l. IgA en suero: 1,8mg/l. Cociente IgA: 1mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 8,6mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

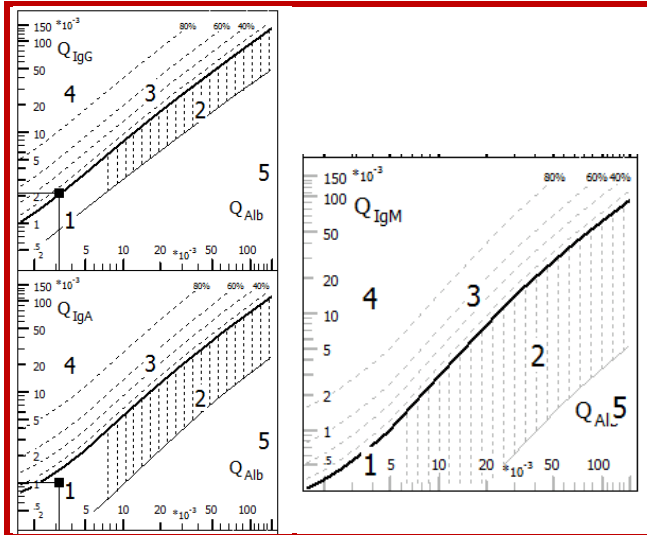


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,71	1,03	0,40	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Mujer de 29 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 150mg/l. Albúmina en suero: 35,3mg/l. Cociente Alb: 4,2mg/l. IgG en LCR: 17mg/l. IgG en suero: 8,3mg/l. **Cociente IgG: 2mg/l. Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 1,5mg/l. IgA en suero: 1,4mg/l. Cociente IgA: 1.1mg/l. IgM en LCR: 4,28mg/l. IgM en suero: 1,1mg/l. Cociente IgM: 3,9mg/l. **BOC IgG: positivas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple. Sin embargo el cociente de IgM cae en 3,9mg/dl demostrando síntesis intratecal de IgM. La paciente no tiene EM.

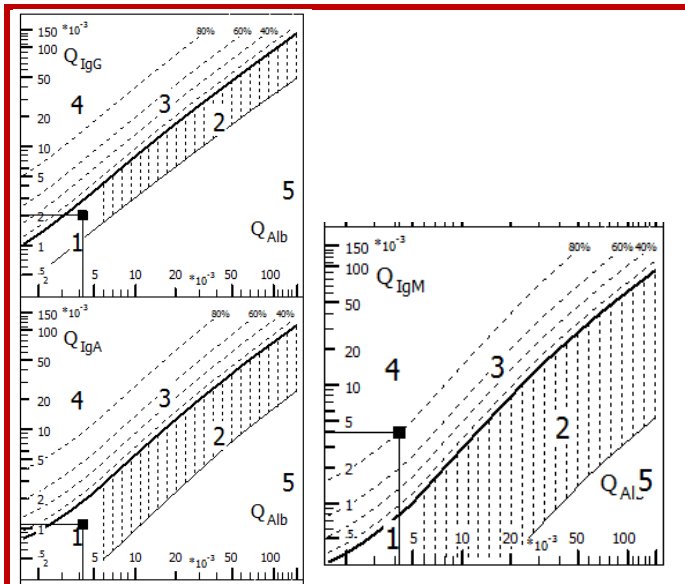


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgM, negativo para para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MY				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	1
> 2s Level	n (2)	0	0	1
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	3,12	0,67	0,24	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 33 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 300mg/l. Albúmina en suero: 37,1mg/l. Cociente Alb: 8,1mg/l. IgG en LCR: 25,4mg/l. IgG en suero: 7,4mg/l. **Cociente IgG: 3,4mg/l.** **Índice de Link: 0,3mg/l.** IgA en LCR: 4,5mg/l. IgA en suero: 2,1mg/l. Cociente IgA: 2,1mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,4mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no esclerosis múltiple.

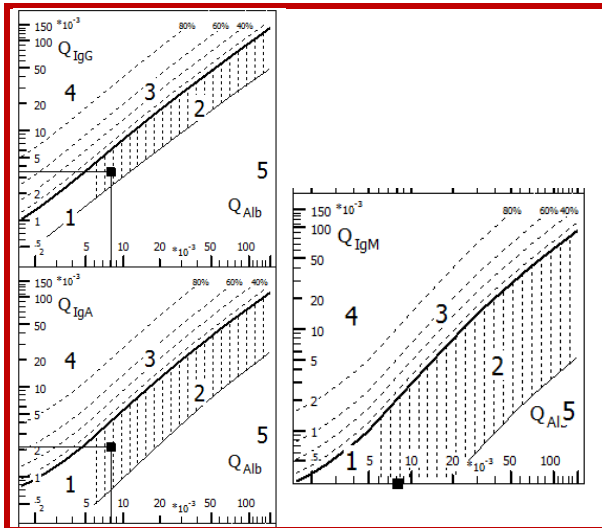


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias son para disfunción de barrera sangre-LCR, no para síntesis intratecal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
▶ N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
▶ > 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
▶ > +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
▶ Control group	0	0	0	6,89	1,56	0,67	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 78 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 160mg/l. Albúmina en suero: 30,3mg/l. Cociente Alb: 5,3mg/l. IgG en LCR: 14,7mg/l. IgG en suero: 7,6mg/l. **Cociente IgG: 1,9mg/l.** **Índice de Link: 0,5mg/l.** IgA en LCR: 1,5mg/l. IgA en suero: 1mg/l. Cociente IgA: 1.5mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 4,3mg/l. Cociente IgM: 0,11mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,9mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

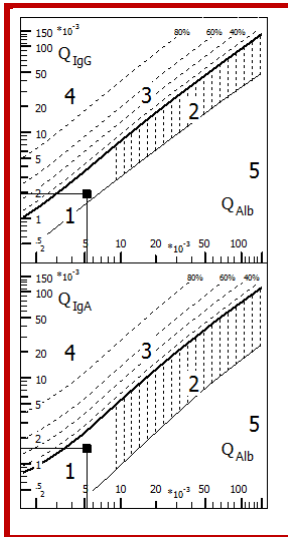


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Intensities of intrathecal Ig-synthesis					Frequencies of intrathecal Ig-synthesis				
	Ig Loc (mean) mg/L				Number	intrathecal synthesis			
	QAlb	IgG	IgA	IgM		IgG	IgA	IgM	
MV					> 3s Level	n (3)	0	0	0
SD	N/A	N/A	N/A	N/A	> 2s Level	n (2)	0	0	0
CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Total number	N	1	1	0
N=									

save to HTML

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,71	1,03	0,40	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Mujer de 43 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 140mg/l. Albúmina en suero: 43,1mg/l. Cociente Alb: 3,2mg/l. IgG en LCR: 19,1mg/l. IgG en suero: 10,2mg/l. **Cociente IgG: 1,9mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 2,9mg/l. IgA en suero: 2,3mg/l. Cociente IgA: 1.3mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,2mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,9 y el de IgA en 2,3: caen en zona 3: síntesis intratecal de IgG e IgA.

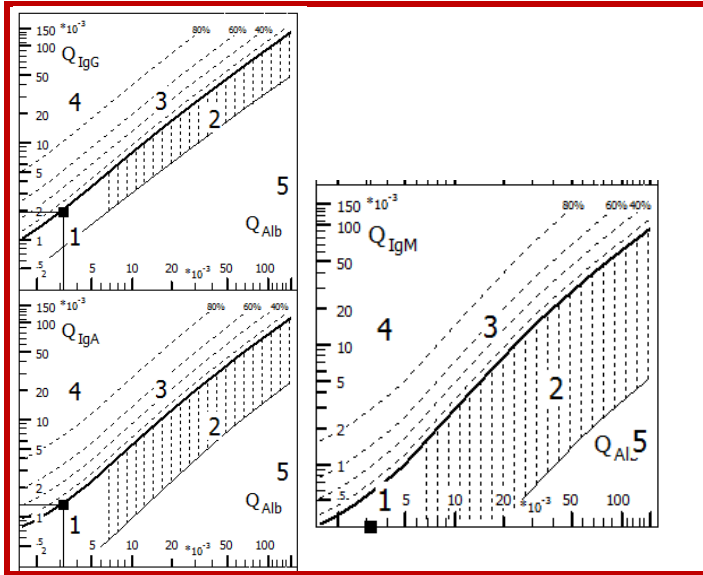


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG e IgA .

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	intrathecal synthesis			
	Number	IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	1	1	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,27	0,49	0,17	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Varón de 33 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 200mg/l. Albúmina en suero: 41,6mg/l.
 Cociente Alb: 4,8mg/l. IgG en LCR: 25,1mg/l. IgG en suero: 11,5mg/l. **Cociente IgG: 2,2mg/l.**
Índice de Link: 0,8mg/l. IgA en LCR: 0,14mg/l. IgA en suero: 1mg/l. Cociente IgA: 0,1mg/l. IgM
 en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,2mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple.

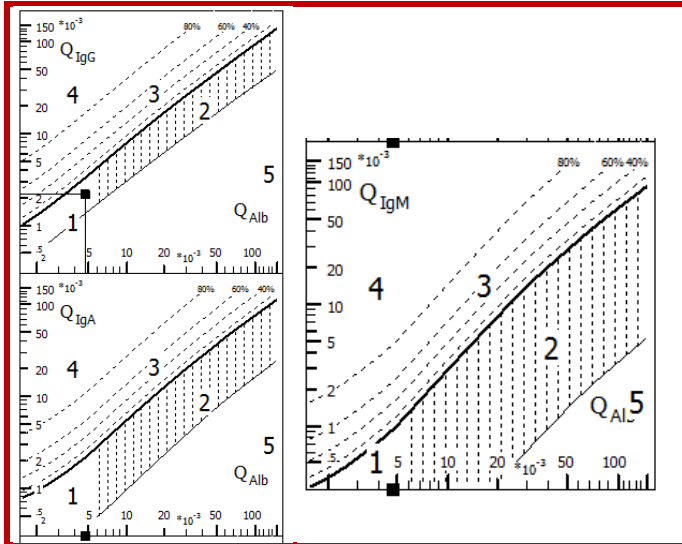


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que
 es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	3,67	0,79	0,29	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 68 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 200mg/l. Albúmina en suero: 38,7mg/l.
 Cociente Alb: 5,2mg/l. IgG en LCR: 18,9mg/l. IgG en suero: 7,7mg/l. **Cociente IgG: 2,5mg/l.**
Índice de Link: 0,4mg/l. IgA en LCR: 2mg/l. IgA en suero: 1,4mg/l. Cociente IgA: 1.4mg/l
 IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,3mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,5mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple

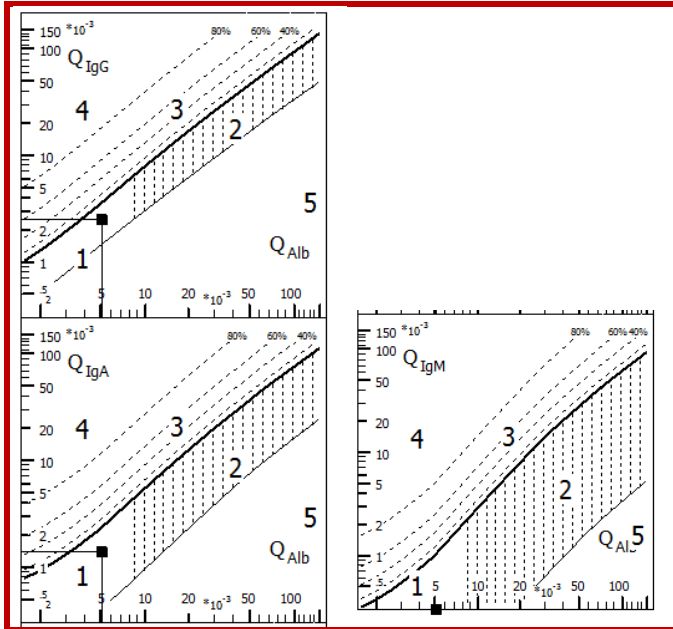


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,04	0,87	0,33	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 40 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 160mg/l. Albúmina en suero: 42mg/l. Cociente Alb: 3,8mg/l. IgG en LCR: 34,9mg/l. IgG en suero: 10,7mg/l. **Cociente IgG: 3,3mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** IgA en LCR: 0,14mg/l. IgA en suero: 1,1mg/l. Cociente IgA: 0,1mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,1mg/l. Cociente IgM: 0,2mg/l. **BOC IgG: positivas**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,3 cae en zona 3: síntesis intratecal de IgG. Esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

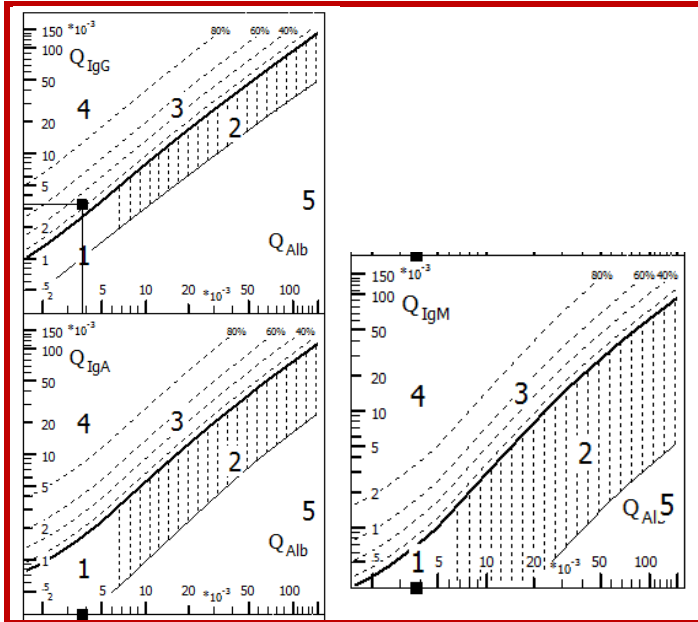


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG lo que indica que el reibergrama es positivo para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
► N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
► > 3s Level	n (3)	1	0	0
> 2s Level	n (2)	1	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
► > +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
► Control group	0	0	0	2,77	0,60	0,21	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 47 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 120mg/l. Albúmina en suero: 35,3mg/l. Cociente Alb: 3,4mg/l. IgG en LCR: 13,8mg/l. IgG en suero: 8,5mg/l. **Cociente IgG: 1,6mg/l.** Índice de Link: 0,4mg/l. IgA en LCR: 1,5mg/l. IgA en suero: 2mg/l. Cociente IgA: 0,8mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 3,9mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. BOC: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,6mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

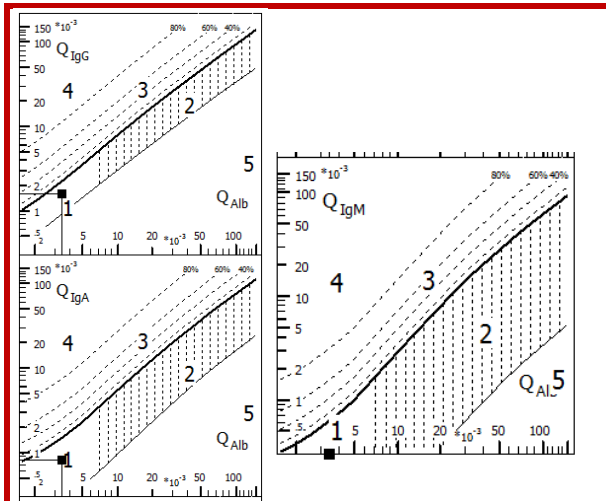


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,43	0,53	0,18	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 30 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 140mg/l. Albúmina en suero: 41,4mg/l. Cociente Alb: 3,4mg/l. IgG en LCR: 13,2mg/l. IgG en suero: 9,7mg/l. **Cociente IgG: 1,4mg/l.** **Índice de Link: 0,5mg/l.** IgA en LCR: 0mg/l. IgA en suero: 2,8mg/l. Cociente IgA: 0,1mg/l. IgM en LCR: 2,8mg/l. IgM en suero: 0mg/l. Cociente IgM: 1,1mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

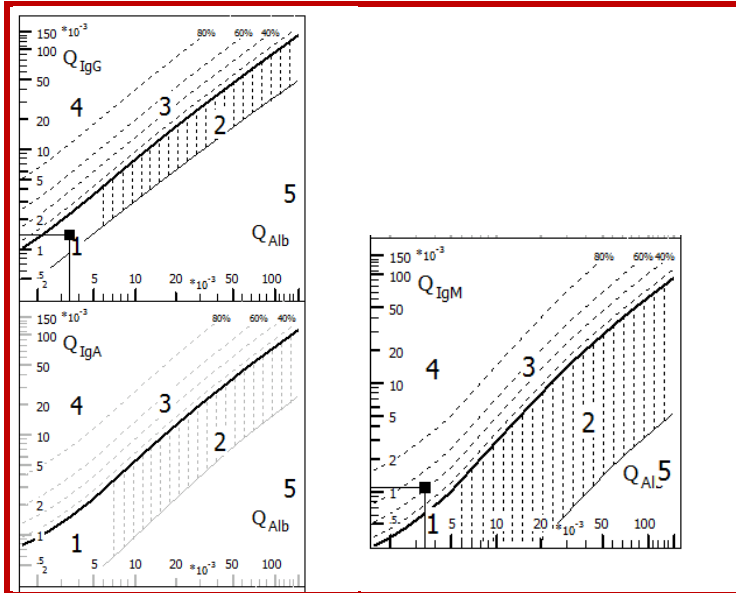


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto existen valores para síntesis intratecal de IgM.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	1
> 2s Level	n (2)	0	0	1
Total number	N	1	0	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,43	0,53	0,18	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		1

save to HTML

Mujer de 63 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 120mg/l. Albúmina en suero: 36,8mg/l. Cociente Alb: 3,3mg/l. IgG en LCR: 14,3mg/l. IgG en suero: 8,4mg/l. **Cociente IgG: 1,7mg/l.** **Índice de Link: 1,5mg/l.** IgA en LCR: 3mg/l. IgA en suero: 3,5mg/l. Cociente IgA: 0,9mg/l. IgM en LCR: 0,21mg/l. IgM en suero: 4,5mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 1,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

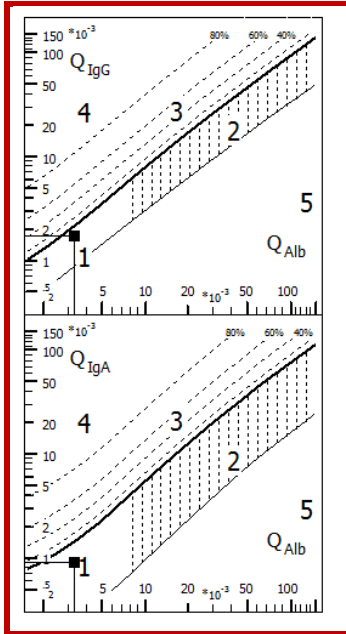


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	intrathecal synthesis			
	Number	IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,35	0,51	0,18	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Mujer de 42 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 190mg/l. Albúmina en suero: 41,9mg/l. Cociente Alb: 4,5mg/l. IgG en LCR: 62,6mg/l. IgG en suero: 8,9mg/l. **Cociente IgG: 7mg/l. Índice de Link: 0,6mg/l.** IgA en LCR: 6,2mg/l. IgA en suero: 2,9mg/l. Cociente IgA: 2,1mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 1,6mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: positivas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 7mg/l y el de IgA cae en 2,1mg/l, ambos en zona 3, revelando síntesis intratecal para IgG e IgA.

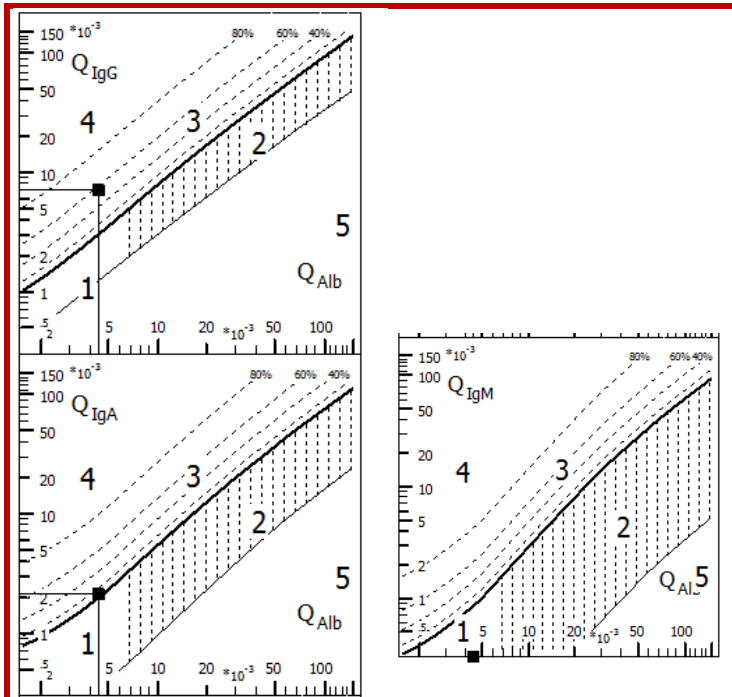


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor para síntesis intratecal para IgG e IgA lo que indica que el reibergrama es positivo para esclerosis múltiple en el contexto del paciente.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	1	1	0
> 2s Level	n (2)	1	1	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	3,39	0,73	0,27	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 47 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 250mg/l. Albúmina en suero: 43,6mg/l.
 Cociente Alb: 5,7mg/l. IgG en LCR: 38,1mg/l. IgG en suero: 10,9mg/l. **Cociente IgG: 3,5mg/l.**
Índice de Link: 0,5mg/l. BOC IgG: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

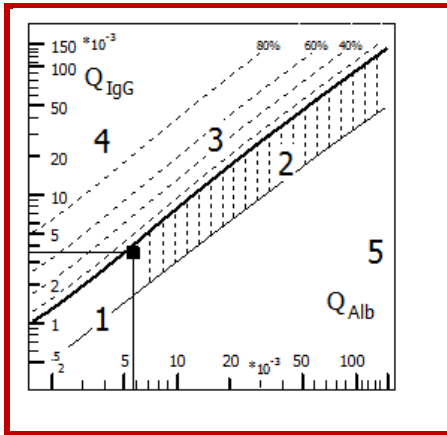


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,51	0,98	0,38	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Varón de 44 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 490mg/l. Albúmina en suero: 39,3mg/l.
 Cociente Alb: 12,5mg/l. IgG en LCR: 58,2mg/l. IgG en suero: 8,2mg/l. **Cociente IgG: 7,1mg/l.**
Índice de Link: 0,6mg/l. BOC IgG: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 7mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no esclerosis múltiple.

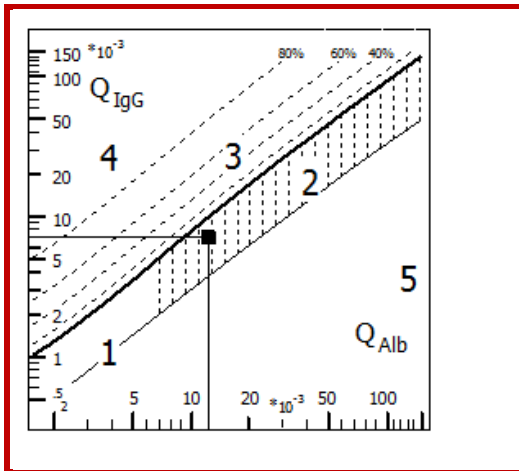


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es negativo para esclerosis múltiple, aunque muestra una disfunción de barrera de sangre-LCR.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	11,44	2,74	1,42	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Varón de 62 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 250mg/l. Albúmina en suero: 39,1mg/l. Cociente Alb: 6,4mg/l. IgG en LCR: 25,4mg/l. IgG en suero: 6,7mg/l. **Cociente IgG: 3,8mg/l.** **Índice de Link: 0,4mg/l.** **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 3,8mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

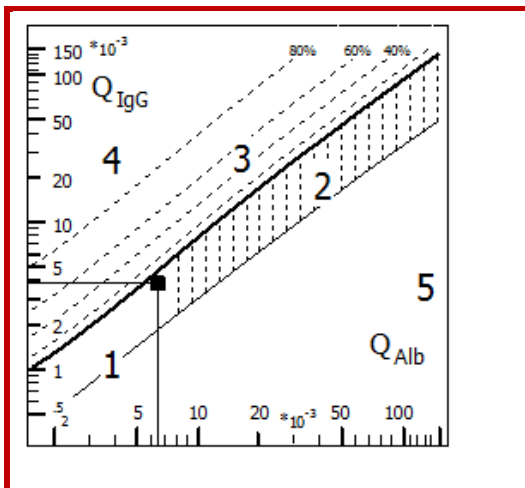


Tabla paciente . En esta tabla las frecuencias tienen valor 0, tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	5,19	1,14	0,46	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Varón de 72 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 210mg/l. Albúmina en suero: 37,8mg/l.
 Cociente Alb: 5,6mg/l. IgG en LCR: 16,7mg/l. IgG en suero: 6,7mg/l. **Cociente IgG: 2,5mg/l.**
Índice de Link: 0,2mg/l. BOC IgG: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,5mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple

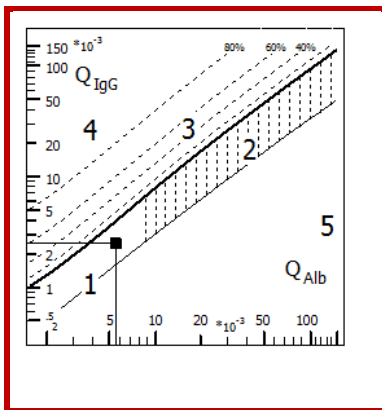


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	4,42	0,96	0,37	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Varón de 87 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 540mg/l. Albúmina en suero: 30,6mg/l.
 Cociente Alb: 17,6mg/l. IgG en LCR: 54,3mg/l. IgG en suero: 12,4mg/l. **Cociente IgG: 4,4mg/l.**
Índice de Link: 0,6mg/l. BOC IgG: negativas.

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 4,4mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no esclerosis múltiple.

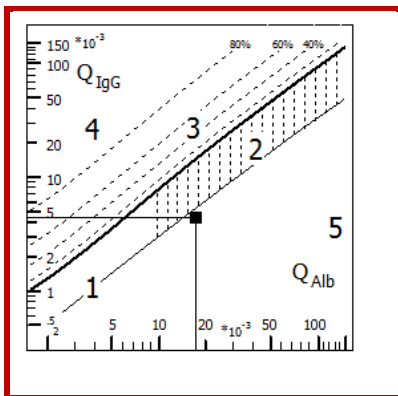


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es negativo para esclerosis múltiple, aunque muestra una disfunción de barrera de sangre-LCR.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	16,81	4,20	2,54	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

Varón de 66 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 370mg/l. Albúmina en suero: 28,4mg/l.
 Cociente Alb: 13mg/l. IgG en LCR: 51mg/l. IgG en suero: 6,2mg/l. **Cociente IgG: 8,2mg/l. Índice de Link: 0,5mg/l.** IgA en LCR: 9,7mg/l. IgA en suero: 2mg/l. Cociente IgA: 4,8mg/l. IgM en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 3,6mg/l. Cociente IgM: 0,1mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 8,2mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no esclerosis múltiple.

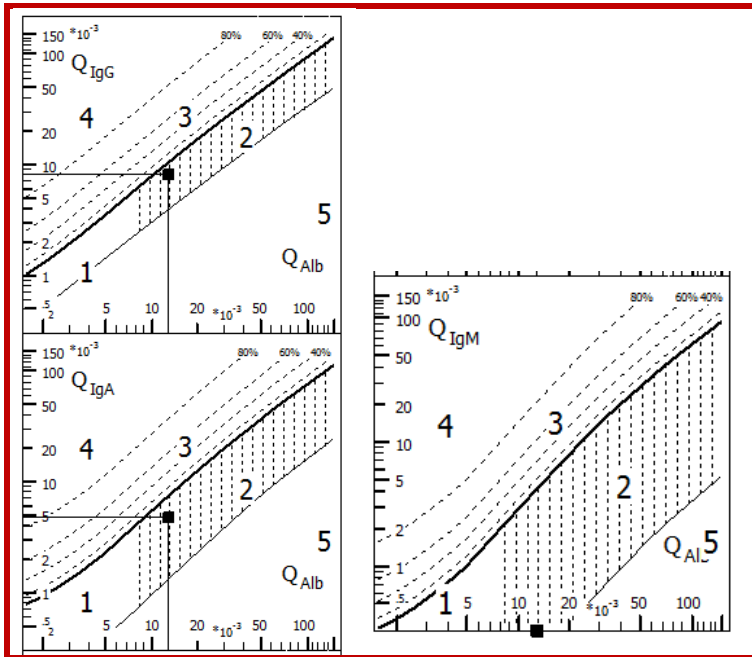


Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 8,2mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no hay síntesis intratecal y por lo tanto no hay esclerosis múltiple.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	1
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	11,96	2,89	1,52	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Mujer de 79 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 140mg/l. Albúmina en suero: 16,7mg/l.
 Cociente Alb: 8,4mg/l. IgG en LCR: 59,5mg/l. IgG en suero: 12,2mg/l. **Cociente IgG: 4,9mg/l.**
Índice de Link: 0,1mg/l. IgA en LCR: 5,5mg/l. IgA en suero: 2,1mg/l. Cociente IgA: 2,6mg/l. IgM
 en LCR: 0,22mg/l. IgM en suero: 7,8mg/l. Cociente IgM: 0mg/l. **BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 4,9mg/l, cae en zona 1: normal, no
 esclerosis múltiple.

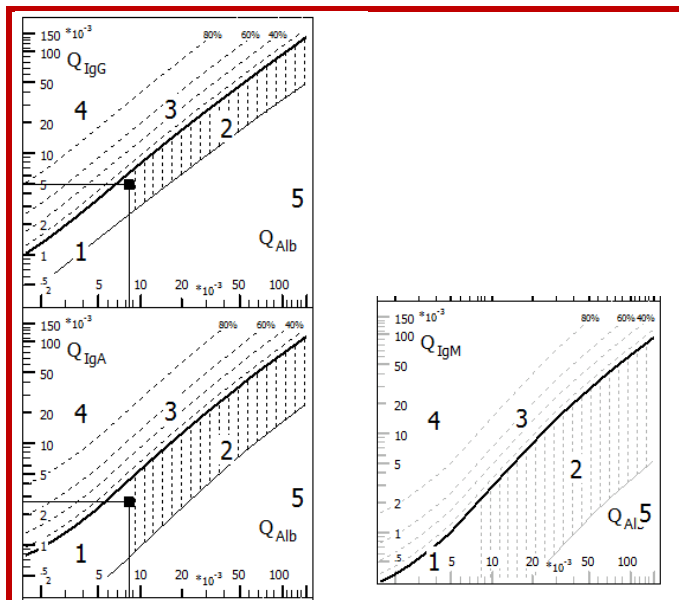


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	7,20	1,64	0,72	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	

save to HTML

Mujer de 45 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 340mg/l. Albúmina en suero: 42,7mg/l.
 Cociente Alb: 8mg/l. IgG en LCR: 10,8mg/l. IgG en suero: 10,5mg/l. **Cociente IgG: 1mg/l. Índice de Link: 0,6mg/l. BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 2,7mg/l, cae en zona 1: normal, no esclerosis múltiple.

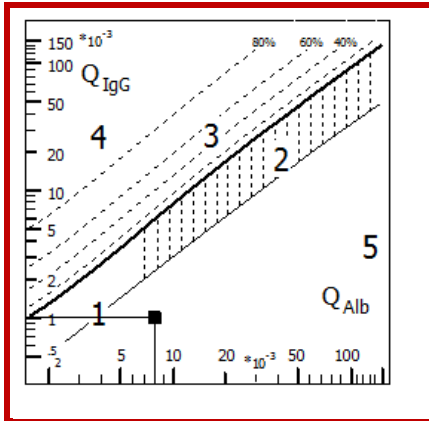


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias tanto para síntesis intratecal como para disfunción de barrera sangre-LCR (que es lo que discrimina el Reibergrama) tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es normal.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	1	1

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	0
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	2,35	0,51	0,18	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1	1	1

save to HTML

Varón de 49 años. Laboratorio: Albúmina en LCR: 400mg/l. Albúmina en suero: 49,8mg/l. Cociente Alb: 8mg/l. IgG en LCR: 43,2mg/l. IgG en suero: 7,95mg/l. **Cociente IgG: 5,4mg/l. Índice de Link: 0,4mg/l. BOC IgG: negativas.**

Figura paciente : Reibergrama: el cociente de IgG = 5,4mg/l, cae en zona 2: disfunción de la barrera sangre-LCR, no esclerosis múltiple.

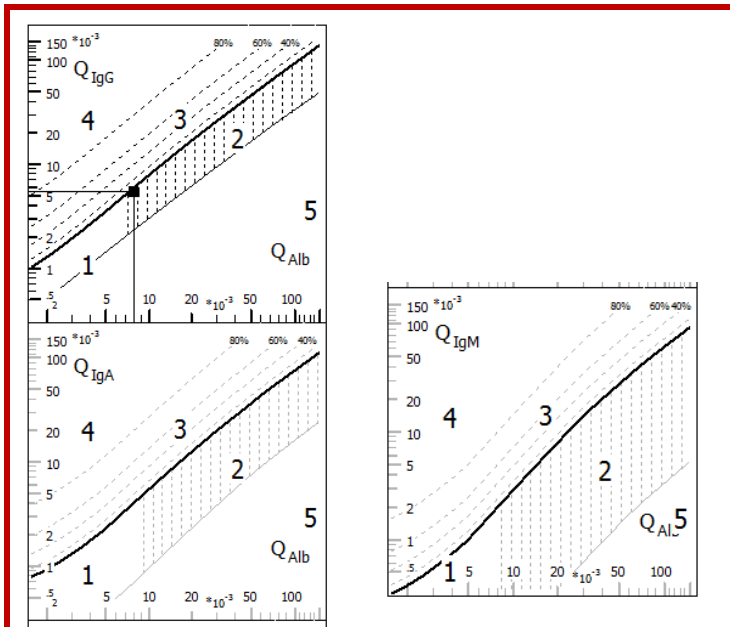


Tabla paciente : En esta tabla las frecuencias para síntesis intratecal tienen valores de 0, lo que indica que el Reibergrama es negativo para esclerosis múltiple, aunque muestra una disfunción de barrera de sangre-LCR.

Info | Data Table | Legend | Statistic | Knowledge Base | Help

Intensities of intrathecal Ig-synthesis

	Ig Loc (mean) mg/L			
	QAlb	IgG	IgA	IgM
MV				
SD	N/A	N/A	N/A	N/A
CV	N/A	N/A	N/A	N/A
N=				

save to HTML

Frequencies of intrathecal Ig-synthesis

	Number	intrathecal synthesis		
		IgG	IgA	IgM
> 3s Level	n (3)	0	0	0
> 2s Level	n (2)	0	0	0
Total number	N	1	0	0

save to HTML

Frequencies of Blood-CSF barrier dysfunction

	Number	QAlb - frequencies
> +10 % Level	n (10)	1
> +20 % Level	n (20)	0
Total number	N	1

save to HTML

Dataset to test the significance of mean values for IgLoc(mean)

	Mean (mg/L)			SD (mg/L)			Number of cases		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Control group	0	0	0	6,79	1,53	0,66	500	500	500
Patient group				N/A	N/A	N/A	1		

save to HTML

VIII. ANEXO II. EDSS: ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación (197)

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Incapacidad mínima.
- 4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. Cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
 - 2. Signos anormales sin incapacidad.
 - 3. Ligera ataxia.
 - 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
 - 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
 - 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- + Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Disminución de la sensibilidad moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Disminución de la sensibilidad intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga

1. Función normal.
2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal.
6. Incontinencia diaria.
7. Catéter vesical.

• Intestino

1. Función normal.
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal pero no a diario.
6. Ningún control intestinal.

Visión

- 1. Normal.
- 2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 0.63
- 3. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 0.63 y 0.32.

- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 0.32 y 0.20.

Funciones mentales

- 1. Normal.
- 2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. Ligera alteración cognitiva.
- 4. Moderada alteración cognitiva.
- 5. Marcada alteración cognitiva.
- 6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

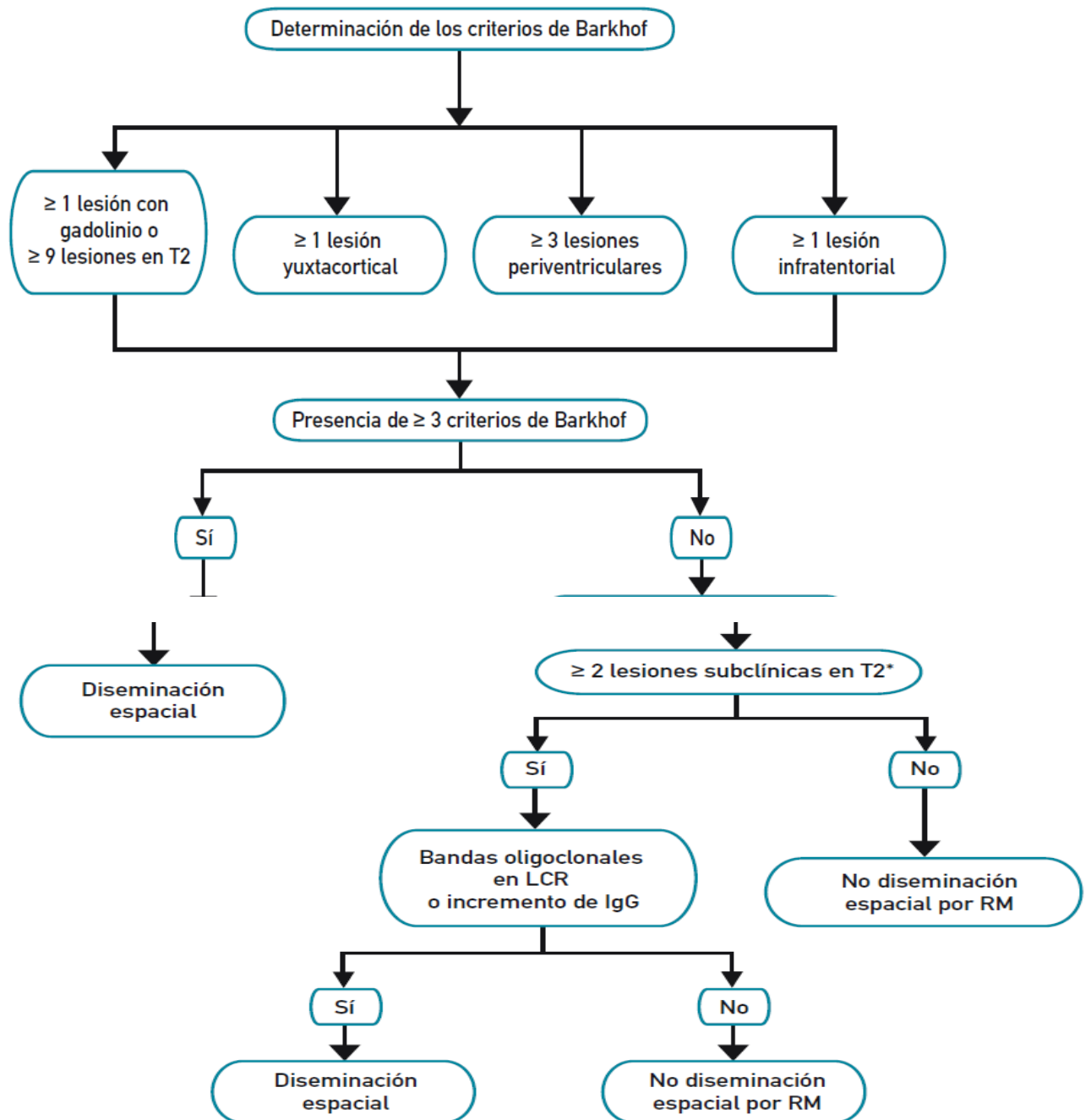
ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (Expanded Disability Status Scale) (EDSS)

- 0= Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= Ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= Incapacidad mínima en un apartado de la FS
- 2.5= Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

- 4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólomente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

- 7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sóloamente.
- 7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= Muerte por esclerosis múltiple.

IX: ANEXO III. CRITERIOS DE BARKHOF



Criterios de diseminación espacial por RM.

* Una lesión medular puede sustituir un criterio de Barkhof.

X. ANEXO IV: Tabla de datos del LCR de los pacientes de la serie.

			ALBUMINA			IgG			#[VALOR]	
	EDAD	SEXO	LCR	SUERO	COCIENTE	LCR	SUERO	COCIENTE	INDICE LINK	BOC
1	55	M	230	43,5	0,528735632	23,2	9,5	0,244210526	0,46187643	NEGATIVO
2	50	M	190	41,7	0,455635492	14,7	7,1	0,207042254	0,454403262	NEGATIVO
3	36	F	110	40,1	0,274314214	38,6	11	0,350909091	1,27922314	POSITIVO
4	72	F	150	31	0,483870968	12,7	6,1	0,208196721	0,430273224	NEGATIVO
5	59	F	140	37,5	0,373333333	13,1	7,8	0,167948718	0,449862637	NEGATIVO
6	45	M	130	39,2	0,331632653	27,5	10,3	0,266990291	0,805078417	NEGATIVO
7	86	F	170	29,1	0,58419244	26	11	0,236363636	0,40459893	NEGATIVO
8	48	F	450	42,6	1,056338028	36,8	6,9	0,533333333	0,504888889	NEGATIVO
9	65	F	690	28,5	2,421052632	11	8,5	0,129411765	0,053452685	NEGATIVO
10	55	M	230	31,2	0,737179487	29,5	8,4	0,351190476	0,476397516	NEGATIVO
11	52	M	570	38,2	1,492146597	10,7	13,1	0,081679389	0,054739521	POSITIVO
12	29	F	160	41,8	0,38277512	45	10,6	0,424528302	1,109080189	POSITIVO
13	38	F	150	44	0,340909091	70,6	8,8	0,802272727	2,353333333	POSITIVO
14	64	M	230	34,4	0,668604651	25,4	8,7	0,291954023	0,436661669	NEGATIVO
15	83	M	500	30,4	1,644736842	60,7	6,2	0,979032258	0,595251613	NEGATIVO
16	37	M	290	53,9	0,538033395	27,4	8,9	0,307865169	0,572204572	NEGATIVO
17	88	F	210	32,2	0,652173913	21,6	6,2	0,348387097	0,534193548	NEGATIVO
18	37	F	150	24,9	0,602409639	18,6	8,8	0,211363636	0,350863636	NEGATIVO
19	54	F	150	46,4	0,323275862	25,4	12,3	0,206504065	0,638785908	NEGATIVO
20	29	F	150	35,3	0,424929178	17	8,3	0,204819277	0,482008032	POSITIVO
21	33	F	300	37,1	0,808625337	25,4	7,4	0,343243243	0,424477477	NEGATIVO
22	78	F	160	30,3	0,528052805	14,7	7,6	0,193421053	0,366291118	NEGATIVO
23	43	F	140	43,1	0,324825986	19,1	10,2	0,187254902	0,576477591	NEGATIVO
24	33	M	200	41,6	0,480769231	25,1	11,5	0,21826087	0,453982609	NEGATIVO
25	68	F	200	38,7	0,516795866	18,9	7,7	0,245454545	0,474954545	NEGATIVO
26	40	M	160	42	0,380952381	34,9	10,7	0,326168224	0,856191589	POSITIVO
27	47	F	120	35,3	0,339943343	13,8	8,5	0,162352941	0,477588235	NEGATIVO
28	30	F	140	41,4	0,338164251	13,2	9,7	0,136082474	0,402415317	NEGATIVO
29	63	F	120	36,8	0,326086957	14,3	8,4	0,170238095	0,522063492	NEGATIVO
30	42	F	190	41,9	0,453460621	62,6	8,9	0,703370787	1,551117682	POSITIVO
31	47	F	250	43,6	0,573394495	38,1	10,9	0,349541284	0,6096	NEGATIVO
32	44	M	490	39,3	1,246819338	58,2	8,2	0,709756098	0,56925336	NEGATIVO
33	62	M	250	39,1	0,639386189	25,4	6,7	0,379104478	0,592919403	NEGATIVO
34	72	M	210	37,8	0,555555556	16,7	6,7	0,249253731	0,448656716	NEGATIVO
35	87	M	540	30,6	1,764705882	54,3	12,4	0,437903226	0,248145161	NEGATIVO
36	66	M	370	28,4	1,302816901	51	6,2	0,822580645	0,631386225	NEGATIVO
37	79	F	140	16,7	0,838323353	59,5	12,2	0,487704918	0,581762295	NEGATIVO
38	45	F	340	42,7	0,796252927	10,8	10,5	0,102857143	0,129176471	POSITIVO
39	49	M	400	49,8	0,803212851	43,2	7,95	0,543396226	0,676528302	NEGATIVO
40	33	F	260	34,7	0,749275939	26	7,65	0,339869281	0,453594771	POSITIVO
41	66	F	140	35,9	0,389972145	19,1	8,7	0,21954023	0,562963875	POSITIVO
42	25	M	170	37	0,459459459	15,5	7,9	0,196202532	0,427029039	NEGATIVO
43	58	M	210	40,7	0,515970516	29,8	11	0,270909091	0,525047619	NEGATIVO
44	43	F	360	45,6	0,789473684	21,7	9,59	0,226277372	0,286618005	POSITIVO
45	54	M	370	27,7	1,335740072	49,2	8,98	0,547884187	0,410172756	NEGATIVO
46	43	F	200	32,3	0,619195046	23,3	7,25	0,32137931	0,519027586	NEGATIVO
47	30	F	120	42	0,285714286	30,4	13,1	0,232061069	0,81221374	POSITIVO
48	70	M	190	35	0,542857143	38,9	16,1	0,241614907	0,445080092	NEGATIVO
49	38	F	140	46,4	0,301724138	22,8	14	0,162857143	0,539755102	NEGATIVO
50	71	F	160	30,4	0,526315789	17,1	6,35	0,269291339	0,511653543	NEGATIVO
51	38	F	130	44,1	0,29478458	13,4	8,64	0,155092593	0,526121795	NEGATIVO
52	37	F	120	42,1	0,285035629	14,8	10,4	0,142307692	0,499262821	POSITIVO
53	79	M	240	23,2	1,034482759	87,9	22,1	0,397737557	0,384479638	NEGATIVO
54	59	F	170	35,5	0,478873239	35	15,7	0,222929936	0,465530161	NEGATIVO
55	41	M	260	42,5	0,611764706	41,8	10,3	0,405825243	0,663368185	NEGATIVO
56	54	M	210	39,9	0,526315789	95,2	11,9	0,8	1,52	POSITIVO
57	30	F	140	48,7	0,287474333	23,4	14,5	0,16137931	0,561369458	POSITIVO
58	42	F	210	47,7	0,440251572	64,8	13,4	0,48358209	1,098422175	POSITIVO
59	69	M	404	12,2	3,31147541	110	94	0,117021277	0,035338108	NEGATIVO
60	43	F	150	39,6	0,378787879	17,9	8,8	0,203409091	0,537	NEGATIVO
61	41	F	150	41	0,365853659	18,3	12	0,1525	0,416833333	NEGATIVO
62	73	F	210	37,7	0,557029178	17,2	7,6	0,226315789	0,406290727	POSITIVO

63	39	F	130	40,4	0,321782178	90	6,7	1,343283582	4,174512055	NEGATIVO
64	52	M	150	45,9	0,326797386	13,3	7,2	0,184722222	0,56525	NEGATIVO
65	48	M	160	40,3	0,397022333	27,5	14,6	0,188356164	0,474422089	NEGATIVO
66	34	F	200	42	0,476190476	24,3	10,8	0,225	0,4725	NEGATIVO
67	39	F	90	34,7	0,259365994	9,3	7,34	0,126702997	0,488510445	NEGATIVO
68	41	F	150	35,7	0,420168067	26,2	15,2	0,172368421	0,410236842	NEGATIVO
69	72	M	180	35,8	0,502793296	22,3	8,1	0,275308642	0,547558299	POSITIVO
70	61	M	320	41,2	0,776699029	28,8	7,2	0,4	0,515	NEGATIVO
71	49	F	170	41,3	0,411622276	23,7	8,7	0,272413793	0,661805274	NEGATIVO
72	52	F	210	48	0,4375	23,6	11,1	0,212612613	0,485971686	NEGATIVO
73	55	F	200	43,1	0,464037123	15,6	8,9	0,175280899	0,377730337	NEGATIVO
74	51	M	390	42,2	0,924170616	86,1	10,7	0,804672897	0,87069734	NEGATIVO
75	30	F	290	48,2	0,601659751	36,2	9,7	0,373195876	0,620277284	NEGATIVO
76	28	F	160	35	0,457142857	22,8	11	0,207272727	0,453409091	POSITIVO
77	27	F	110	38,7	0,284237726	21	8	0,2625	0,923522727	POSITIVO
78	30	F	280	39,6	0,707070707	54,3	8,4	0,646428571	0,914234694	POSITIVO
79	35	M	270	48,9	0,552147239	71,3	11	0,648181818	1,173929293	POSITIVO
80	54	F	230	44	0,522727273	25,5	9,1	0,28021978	0,536072623	NEGATIVO
81	40	M	330	32,3	1,021671827	28,4	3,9	0,728205128	0,712758353	NEGATIVO
82	33	F	320	45	0,711111111	89	16,6	0,536144578	0,753953313	NEGATIVO
83	35	M	370	48,4	0,76446281	48,5	11,1	0,436936937	0,57156075	NEGATIVO
84	34	F	160	40,6	0,39408867	40,3	10,4	0,3875	0,98328125	POSITIVO
85	56	F	310	39,1	0,792838875	35,7	8,1	0,440740741	0,555902031	NEGATIVO
86	48	M	190	41,5	0,457831325	26,6	11,1	0,23963964	0,523423423	NEGATIVO
87	36	F	140	45,9	0,305010893	48,5	5,9	0,822033898	2,695096852	POSITIVO
88	26	F	170	36,6	0,464480874	45,7	5,8	0,787931034	1,696369168	POSITIVO
89	39	F	110	31,4	0,350318471	31,7	15,1	0,209933775	0,599265503	NEGATIVO
90	60	F	240	41,9	0,572792363	23,3	10,2	0,228431373	0,398803105	NEGATIVO
91	47	M	460	42,7	1,077283372	104	93	0,111827957	0,103805517	POSITIVO
92	48	F	170	40,7	0,417690418	17,7	12,5	0,1416	0,339007059	NEGATIVO
93	45	F	160	40,2	0,39800995	23,6	8,8	0,268181818	0,673806818	NEGATIVO
94	22	F	180	37,7	0,477453581	11,5	8,5	0,135294118	0,283366013	NEGATIVO
95	47	F	260	42,1	0,615777197	46,8	7,6	0,615789474	0,997105263	POSITIVO
96	19	M	250	47,7	0,524109015	28,5	8,8	0,323863636	0,617931818	NEGATIVO
97	31	F	90	34,4	0,261627907	14,8	9,6	0,154166667	0,589259259	POSITIVO
98	26	F	100	36,4	0,274725275	21,5	7,7	0,279220779	1,016363636	POSITIVO
99	39	F	170	40,5	0,419753086	32,8	11,5	0,285217391	0,679488491	POSITIVO
100	29	F	130	43,2	0,300925926	18	11,6	0,155172414	0,515649867	NEGATIVO
101	48	M	160	45,3	0,353200883	15,3	5,8	0,263793103	0,746864224	POSITIVO
102	40	F	150	29,9	0,501672241	78,6	8,8	0,893181818	1,780409091	POSITIVO
103	29	M	410	39,6	1,035353535	35,2	8	0,44	0,42497561	NEGATIVO
104	35	F	230	44,3	0,519187359	27,6	10,5	0,262857143	0,506285714	NEGATIVO
105	80	M	350	30,1	1,162790698	66	62,1	0,106280193	0,091400966	POSITIVO
106	47	F	180	50,6	0,355731225	20,3	9,4	0,215957447	0,607080378	NEGATIVO
107	39	F	160	40,2	0,39800995	27,6	13	0,212307692	0,533423077	NEGATIVO
108	42	M	390	43,5	0,896551724	45,5	10,2	0,446078431	0,49754902	NEGATIVO
109	35	M	160	32,7	0,489296636	47,1	10	0,471	0,96260625	POSITIVO
110	37	F	170	41,7	0,407673861	38,4	12,4	0,309677419	0,759620493	POSITIVO
111	41	F	190	41,5	0,457831325	15,2	9,3	0,16344086	0,356989247	NEGATIVO
112	36	F	320	43	0,744186047	39,8	9,2	0,432608696	0,581317935	NEGATIVO
113	51	F	190	40,2	0,472636816	13,3	5	0,266	0,5628	NEGATIVO
114	62	F	220	44,9	0,489977728	20,7	7,9	0,262025316	0,53476985	NEGATIVO
115	54	M	190	41,6	0,456730769	29,1	7,3	0,398630137	0,872790195	NEGATIVO
116	47	F	250	44,2	0,56561086	34,8	9,9	0,351515152	0,621478788	NEGATIVO
117	49	M	430	48,9	0,879345603	42	7,2	0,583333333	0,663372093	NEGATIVO
118	44	F	110	14	0,785714286	24,1	11,6	0,207758621	0,264420063	NEGATIVO
119	78	M	430	37,8	1,137566138	38,7	5,9	0,655932203	0,576610169	POSITIVO
120	44	M	330	39,7	0,831234257	25,2	6,5	0,387692308	0,466405594	NEGATIVO
121	44	F	480	44,4	1,081081081	14,8	12,7	0,116535433	0,107795276	POSITIVO
122	35	F	180	40,7	0,442260442	22	11,2	0,196428571	0,444146825	NEGATIVO
123	47	F	370	48,4	0,76446281	62,1	6,8	0,913235294	1,194610493	POSITIVO
124	53	F	210	46,5	0,451612903	17,7	7,9	0,224050633	0,496112116	NEGATIVO
125	48	M	180	42	0,428571429	15	6,4	0,234375	0,546875	NEGATIVO
126	61	M	230	33,6	0,68452381	15,8	11	0,143636364	0,209833992	POSITIVO
127	44	F	150	45,4	0,330396476	57,3	9,3	0,616129032	1,864817204	NEGATIVO
128	47	F	190	41	0,463414634	21	8,3	0,253012048	0,545973367	NEGATIVO

XI. BIBLIOGRAFÍA

- 1.Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. Rev Neurol. 2010; 51(5):279-88.
- 2.Cook S.D. Handbook of Multiple Sclerosis. New York. Taylor & Francis Group.2006
- 3.Ferguson y col. "Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions". Brain 1997; 120:393-399.
- 4.Trapp y col. "Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis". N Eng J Med 1998; 338:278-285.
- 5.Luchinetti C, Brück W y Lassman H. "Pathology and pathogenesis of multiple sclerosis". United States of America 2003; pp.94.
- 6.Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology. 2008;71:129-35.
- 7.Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—a critical analysis of potential environmental factors. Autoimmun Rev. 2011 Jun;10(8):495-502.
- 8.Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. Neurology. 1994;44:425-9.
- 9.Buñill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(5):577-81.
- 10.Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. J Neurol. 1997; 244:182-5.
- 11.Anderton S, Liblau R. (2008). Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Current Opinion in Neurology 21:248–254.
- 12.Bennet J, Stuve O. (2009). Update on Inflammation, Neurodegeneration, and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: therapeutic implications. Clin Neuropharm 32: 121-132.
- 13.Cassan C, Liblau R. (2007). Immune tolerance and control of CNS autoimmunity: from animal models to MS patients. Journal of Neurochemistry 100, 883–892.
- 14.Christensen T. (2007). Human Herpesviruses in MS. The International MS Journal 14: 41–47.
- 15.Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. (2010). Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. J Mol Med 6.
- 16.Ebers G. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol 7: 268–77.

17. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafi B, Aloisi F. (2008). B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 7: 852–58.
18. Gilen D. (2005). Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4: 195–202.
19. Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, Martin R, Münz C, Sriram S, et al. (2006). *Lancet Neurol*. 5(10):887-94.
20. Giovannoni G, Ebers G. (2007). Multiple sclerosis: the environment and causation. *Current Opinion in Neurology* 20:261–268.
21. Goverman J. (2009). Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 9 (6): 393-407.
22. Hawkes CH (2005). Are multiple sclerosis patients risk-takers?. *Q J Med*; 98:895–911.
23. Kornek B, Lassmann H. (2003). Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull* 15;61(3):321-6.
24. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707–717
25. Milo R, Kahana E. (2010). Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews* 9 :387–394.
26. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296:2832–2838.
27. Pierrot-Deseilligny C. (2009). Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 256:1468–1479.
28. Schreiner B, Heppner F, Becher B. (2009). Modeling multiple sclerosis in laboratory animals. *Semin Immunopathol* 31:479-495.
29. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. (2006) IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 177:6030–6037.
30. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes (2007). Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología.
31. Forrester Michael B, Lee Coleman and Andrew J. Kornberg (2009) Multiple Sclerosis in Childhood: Clinical and Radiological Features. *J Chil Neurol*; 24; 56
32. Wiebke Stark, Peter Huppke, Jutta Gärtner (2008) Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence.. *J Neurol* 255 [Suppl 6]:119–122
33. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D (2002) Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 59(7):1006-10

34. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B. (2007) Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. Apr 17;68(16 Suppl 2):S37-45
35. Lydia A. Chwastiak and Dawn M. Ehde (2007). Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis *Psychiatr Clin North Am*. December; 30(4): 803–817.
36. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. (2009). The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1996-2002.
37. Aschoff JC, Conrad B, Kornhueber HH. (1974) Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:570.
38. Weinshenker, BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36 Suppl: 1994. S6.
39. Confavreux C., Vukusic S. Disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2006. 129:595.
40. Kremenchutzky M., Baskeville J. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9. Observations on the progressive phase of the disease. 2006. *Brain* 129:584.
41. Leibowitz u., Alter M. Clinical factors associated with increase disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* . 1970. 46:53.
42. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz : 1999. 103–129.
43. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler*;1999. 5:179–183.
44. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol*; 2003. 18:174–180.
45. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*;2003. 16:283–288.
46. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev*; 2002. 39:211–224.
47. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs*; 2003. 63:153–166.
48. Confavreux et al. The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *Clin Neurol Neurosurg*;2008. 110: 897-904.
49. Smith K, McDonald I., Miller D., Lassman H. (2006). The pathophysiology of multiple sclerosis. McAlpine (ed) 2006. *Multiple sclerosis* (pp 601-658). Philadelphia: Elsevier.

50. Fernández O., Fernández V.E., Guerrero M. (2006). Esclerosis Múltiple. Madrid: McGraw Hill-Interamericana.
51. Krupp Lauren et al. Therapy In Practice. Fatigue in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology and Treatment CNS Drugs: 2003 - Volume 17 - Issue 4 - pp 225-234
52. Tasaki i. (1964) A new measurement of action currents developed by single nodes of ranvier. J Neurophysiol. 1964 Nov;27:1199-206.
53. Abbott N. (2002) Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. J Anat. 2002 May; 200(5):527.
54. Petty MA, Lo EH. (2002) Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. Prog Neurobiol. 2002 Dec; 68(5):311-23.
55. Kaplan MR, Meyer-Franke A, Lambert S, Bennett V, Duncan ID, Levinson SR, Barres BA. (1997). Induction of sodium channel clustering by oligodendrocytes Nature. 1997 Apr 17;386(6626):724-8
56. Miller DH, Ormerod IE, McDonald WI, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF. (1988) The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Dec; 51(12):1569-71.
57. Ahern GP, Hsu SF, Klyachko VA, Jackson MB. (2000) Induction of persistent sodium current by exogenous and endogenous nitric oxide. J Biol Chem. 2000 Sep 15;275(37):28810-5.
58. Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. (1999) Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999 Winter;11(1):45-50.
59. Baba H, Akita H, Ishibashi T, Inoue Y, Nakahira K, Ikenaka K. (1999) Completion of myelin compaction, but not the attachment of oligodendroglial processes triggers K(+) channel clustering. J Neurosci Res. 1999 Dec 15;58(6):752-64.
60. Gledhill RF, McDonald WI. (1977) Morphological characteristics of central demyelination and remyelination: a single-fiber study. Ann Neurol. 1977 Jun;1(6):552.
61. Schmierer K, Irlbacher K, Grosse P, Röricht S, Meyer BU. (2002) Correlates of disability in multiple sclerosis detected by transcranial magnetic stimulation. Neurology. 2002 Oct 22;59(8):1218-24.
62. Paintal AS. (1965) Effects of temperature on conduction in single vagal and saphenous myelinated nerve fibres of the cat. J Physiol. 1965 Sep;180(1):20-49.
63. Schauf CL, Davis FA. (1981) Circulating toxic factors in multiple sclerosis: a perspective. Adv Neurol. 1981;31:267-80.
64. Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. (2001) Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. Neurology. 2001 Sep 11;57(5):892-4.

65. Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozzao L et al (2002). Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1607-15.
66. Howe JF, Calvin WH, Loeser JD (1976) Impulses reflected from dorsal root ganglia and from focal nerve injuries. *Brain Res*. 1976 Oct 29;116(1):139-44.
67. Kapoor R, Smith KJ, Felts PA, Davies M. (1993) Internodal potassium currents can generate ectopic impulses in mammalian myelinated axons. *Brain Res*. 1993 May 14;611(1):165-9.
68. Sorkin LS, Doom CM. (2000). Epineurial application of TNF elicits an acute mechanical hyperalgesia in the awake rat. *J Peripher Nerv Syst*. 2000 Jun;5(2):96-100.
69. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Lington C et al. (2000) Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*. 2000 Jul;157(1):267-76.
70. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
71. Polman, Chris. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria *Ann Neurol*. 2011 February; 69(2): 292–302.
72. Inger-Lise Mero et al. Oligoclonal band status in Scandinavian multiple sclerosis patients is associated with specific genetic risk alleles. 2013
73. Pirtila et al. CSF oligoclonal bands, MRI, and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995;92:468-471
74. Thompson et al. Cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1995;59:349-357.
75. Wildemann Brigitte. Oschmann, Patrick. Reiber Hansotto. Laboratory diagnosis in Neurology. 2010.
76. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002 Feb 16-28; 34 (4): 379-383.
77. Kabat EA, Wolf A, Bezer AE. Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue with adjuvants. *Science* 1946; 104: 363.
78. Lowenthal A, Van Sande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. *J. Neurochem* 1960; 6: 51-56.

- 79.Link H. Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid. Chemical and immunological characterisation with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: Suppl 28: 1-136.
- 80.Tourtellotte WW, Potvin AR, Baumhefner RW, Potvin JH, Ma BI, Syndulko K, et al. Multiple sclerosis de novo CNS IgG synthesis. Effect of CNS irradiation. *Arch Neurol* 1980 Oct; 37 (10): 620-624.
- 81.Tourtellotte WW, Baumhefner RW, Potvin AR, Ma BI, Potvin JH, Mendez M, et al. Multiple sclerosis de novo CNS IgG synthesis: effect of ACTH and corticosteroids. *Neurology* 1980 Nov; 30 (11): 1155-1162.
- 82.Compston A. The story of multiple sclerosis. In Compston A, Confavreus C, Lassmann H, McDonald I, Miller B, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. Fourth edition London: Churchill Livingstone; 2005: 3-68.
- 83.Smith EJ, Blakemore WF, McDonald WI. Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 1979 Aug 2; 280 (5721): 395-396.
- 84.Burcet J, Zabay JM, Usón M, Mulet J, Figuerola A, Viader C. Síntesis intratecal de IgG valorada mediante diferentes fórmulas: interés del análisis multivariante para el diagnóstico de esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000 Nov 1-15; 31 (9): 812-816.
- 85.Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 1977 Sep; 37 (5): 385-90.
- 86.Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987 Mar 30; 163 (3): 319-328.
- 87.Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 17-28.
- 88.Thompson EJ, Freedman MS. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 98: 147-160.
- 89.Staugaitis SM, Shapshak P, Tourtelotte WW, Lee MM, Reiber HO. Isoelectric focusing of unconcentrated cerebrospinal fluid: Applications to ultrasensitive analysis of oligoclonal immunoglobulin G. *Electrophoresis* 1985; 6: 287-291.
- 90.Lunding J, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand* 2000 Nov; 102 (5): 322-325.
- 91.Fortini AS, Sanders EL, Weinshenker BG, Katzmann JA. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Isoelectric focusing with IgG immunoblotting compared with high-resolution agarose gel electrophoresis and cerebrospinal fluid IgG index. *Am J Clin Pathol* 2003 Nov; 120 (5): 672-675.

92. Mayringer I, Timeltaler B, Deisenhammer F. Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol* 2005 Jul; 12 (7): 527-530.
93. Ohman S, Ernerudh J, Forsberg P, Henriksson A, von Schenck H, Vrethem M. Comparison of seven formulae and isoelectrofocusing for determination of intrathecally produced IgG in neurological diseases. *Ann Clin Biochem* 1992 Jul; 29 (Pt 4): 405-410.
94. Kostulas VK, Link H, Lefvert AK. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch Neurol* 1987 Oct; 44 (10): 1041-1044.
95. Falip M, Tintoré M, Jardí R, Duran I, Link H, Montalbán X. Clinical usefulness of oligoclonal bands. *Rev Neurol* 2001 Jun 16-30; 32 (12): 1120-1124.
96. Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, González-Porqué P, Plaza J, Bootello A, et al. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005 Apr; 62 (4): 574-577.
97. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005 Jun; 62 (6): 865-870.
98. Richard S, Miossec V, Moreau JF, Taupin JL. Detection of oligoclonal immunoglobulins in cerebrospinal fluid by an immunofixation-peroxidase method. *Clin Chem* 2002 Jan; 48 (1): 167-173.
99. Sádaba MC, González Porqué P, Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Villar LM. An ultrasensitive method for the detection of oligoclonal IgG bands. *J Immunol Methods* 2004 Jan; 284 (1-2): 141-145.
100. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Grivé E, Pericot I, Comabella M, et al. Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Mult Scler* 2003 Feb; 9 (1): 39-43
101. Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Mar; 108 (3): 271-274. *Epub* 2005 Dec 27.
102. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006 Feb 28; 66 (4): 576-578.
103. Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2003 Apr 8; 60 (7).
104. Franciotta D, Zardini E. Single immunoglobulin band in cerebrospinal fluid isoelectric focusing. *J Neurol Sci* 1997 Feb 27; 146 (1): 93-94.

105. Franciotta D, Zardini E, Lolli F. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2004 Feb 24; 62 (4): 675.
106. Leary SM, McLean BN, Thompson EJ, et al. Local synthesis of IgA in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *J Neurol* 2002, 247: 609-615.
107. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003 Feb; 53 (2): 222-226.
108. Vrethem M, Fernlund I, Ernerudh J, Ohman S. Prognostic value of cerebrospinal fluid IgA and IgG in multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2004 Aug; 10 (4): 469-471.
109. Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, Tourtellote WW, Sobel RA, Smith MA, Olek M, Nagra R, Sudhir G, van der Noort S, Qin Y. Clonal expansion of IgA positive plasma cells and axon-reactive antibodies in EM lesions. *J Neuroimmunol* 2005 Oct; 167 (1- 2): 120-130.
110. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González- Porqué P, Villarrubia N, Espiño M, García-Trujillo JA, Bootello A, Alvarez-Cermeño JC. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005 Jan; 115 (1):187-194.
111. Perini P, Ranzalo F, Calabrese M, Battistin L, Gallo P. Intrathecal IgM production at clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg* Aug 77 (8): 953-955.
112. Schneider R, Euler b, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol* 2007 Aug; 14 (8): 907-911.
113. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, Kendall BE, Rudge P, Thompson EJ, McDonald WI. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Jan; 60 (1): 27-30.
114. Mesaros S, Drulovic J, Levic Z. Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid; *Srp Arh Celok Lek* 2003 Mar-Apr; 131 (3-4): 122-126.
115. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 355-362.
116. Sá María José, Lucind Sequeira, Maria Edite Rio, Edward J Thompson. Oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid of portuguese patients with multiple sclerosis: negative results indicate benign disease. *Arq Neuro-Psiaquiater* June 2005. Vol 63 no.2b.
117. Annunziata P, Giorgio A. Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting MS patients treated with interferon- beta. *J Neurol Sci* 2006 May 15; 244(1-2): 97-102. Epub 2006 Feb 13.

- 118.Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-121.
- 119.Corcione A, Casazza S, Ferretti E, et al. Recapitulation of cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11064-11069.
- 120.Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000 Jun; 47 (6): 694-706.
- 121.Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology* 2002 May 14; 58 (9): 1372-1381.
- 122.Ilyas AA, Chen ZW, Cook SD Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003 Jun; 139 (1-2): 76-80.
- 123.Mantegazza R, Cristaldini P, Bernasconi P, Baggi F, Pedotti R, Piccini I, Mascoli N, La Mantia L, Antozzi C, Simoncini O, Cornelio F, Milanese C. Anti- MOG autoantibodies in Italian multiple sclerosis patients: specificity, sensitivity and clinical association. *Int Immunol* 2004 Apr; 16 (4): 559-565.
- 124.Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol* 2005 Aug; 252 (8): 968-971. Epub 2005 Mar 21.
- 125.Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006 Nov; 180 (1-2): 3-8. Epub 2006 Aug 23.
- 126.Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006 Apr; 28 (3): 236-244.
- 127.Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 1998; 4: 99-107.
- 128.Dorta-Contreras A.J, García-Fernández L, Gil-Chaviano M. Neuroimmunolab: sistema para la evaluación de la respuesta inmune en el sistema nervioso central.*Rev. Cubana Investig. Biomed* 1991; 10: 155.
- 129.Reiber H. Cerebrospinal fluid-physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 1998; 4: 99-107.
- 130.Dorta-Contreras A.J. Ferrá-Valdés M, Torres-Romo U, et al. Local synthesis of immunoglobulins in meningoencephalitis. *VCH*: 1993. P.396-9.
131. Dorta-Contreras AJ, Vázquez-Martínez M, Ferrá-Valdés M, Bu-Coifú Fanego R, García-Imía I. Inmunidad intratecal anti-Neisseria meningitis. *Rev. Esp. Pediatr.* 1995; 51: 245-52.

132. Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis. *Clin Diagn. Lab. Immunol.* 1998; 5: 452-5.
133. Dorta-Contreras AJ, Robinson-Agramonte MA, Mena-López R, Cepero-Rodríguez A, McRae A, Serrano-Hernández T. Local synthesis of IgG subclasses in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Rev.* 1998; 3: 63-6.
134. Dorta-Contreras AJ, Martínez-Torres E, Dotres-Martínez C, Reiber H. Nuevos hallazgos en líquido cefalorraquídeo en pacientes pediátricos con neuropatía epidémica cubana. *Rev. Esp. Pediatr.* 1998; 54: 213-6.
135. Jacobi C, Reiber H, Fergenhauer K. The clinical reference of the locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. *J. Neurol.* 1986; 233: 358-61
136. Martínez Bru. Llompart Alabern. Recomendaciones para el estudio de las proteínas del LCR. *Sociedad Española de Bioquímica clínica y patología molecular. Química clínica 2002.* 21(2):83-90
137. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-793.
138. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec; 58 (6): 840-846.
139. Bastianello S, Pichiecchio A, Spadaro M, Bergamaschi R, Bramanti P, Colonnese C, Sabatini U, Uggetti C, Luccichenti G. Atypical multiple sclerosis: MRI findings and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S356-360.
140. Kieseier BC, Wiendl H, Hemmer B, Hartung HP. Treatment and treatment trials in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007 Jun; 20 (3): 286-293.
141. Pascual AM, Martínez-Bisbal MC, Bosca I, Valero C, Coret F, Martínez-Granados B, Martí-Bonmati L, Mir A, Celda B, Casanova B. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology* 2007 Jul 3; 69 (1): 63-67.
142. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radu EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007 Aug 4; 370 (9585): 389-397.
143. Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 180-185
144. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt 11): 2059-2069.

145. Tintoré M, Rovira A, Martínez MMJ, Río J, Díaz Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 7026.
146. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4 (5): 281-288.
147. Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardi R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001; 7 (6): 359-363.
148. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
149. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul; 50 (1): 121-127.
150. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 Jul; 52 (1): 47-53.
151. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 831-835
152. Rovira Canellas A. Magnetic resonance in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2000 Aug-Sep; 15 (7): 288-302.
153. Kesselring J, Miller D, Robb S, Kendall B, Moseley I, Kingsley D, George E, Boulay H, McDonald I. Acute disseminated encephalomyelitis. *Brain* 1990; 113: 291-310.
154. Bitsch A, Wegener C, da Costa C, Bunkowski S, Reimers CD, Prange HW and Bruck W. Lesion development in Marburg's type of acute multiple sclerosis: from inflammation to demyelination. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 138-146.
155. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4: S361-363
156. Bruneteau G, Guillevin R, Tourbah A, Papeix C, Chiras J, Pierrot-Deseilligny C. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the diagnosis of Balo's concentric sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (4): 455-458.
157. Mader I, Seeger U, Weissert R, Klose U, Naegele T, Melms A, Grodd W. Proton MR spectroscopy with metabolite-nulling reveals elevated macromolecules in acute multiple sclerosis. *Brain* 2001: 953-961.

- 158.Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R,for the BENEFIT Study Group Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1-1.
- 159.Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (6): 968-972.
- 160.Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, et al. Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285-287.
- 161.Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 135-146.
- 162.O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
- 163.Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17; 346 (3): 158-164.
- 164.Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004 Feb; 61 (2): 217-221.
- 165.Miller et al. “Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.” *Multiple Scler* (2008); 14:1157-1174.
- 166.Compson et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Chapter 8 "The differential diagnosis of Multiple Sclerosis" (p.389- 436). Fourth Edition. Elsevier (2005)
- 167.Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Current Opinion in Neurology* 2007, 20:269–274.
- 168.Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001331.
- 169.Anderson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998;160(1):16-25.
- 170.Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(11):1219-20.
- 171.Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000;247(6):435-42.

172. Andrés C de, Anaya F, Giménez-Roldán S. Plasma immunoadsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses. *Rev Neurol* 2000;30(7):601-5.
173. Keegan M, Pineda AA, McClelland et al. Plasma Exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
174. Mehta LR, Goodman AD (2009). Tratamientos modificadores de la enfermedad. En Cross AH (Ed). *Esclerosis Múltiple. AAN Continuum. Volumen 1.* (pp 50-79). Barcelona: Medical Trends SL.
175. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983:13-227
176. García-Sánchez et al . El LCR y su actual importancia en la esclerosis múltiple. *Revista española de Esclerosis Múltiple. Volumen 1. No 4.* 2007.
177. Wildemann Brigitte. Oschmann, Patrick. Reiber Hansotto. *Laboratory diagnosis in Neurology.* Thieme. 2010.
178. Christensen et al. Relationships between abnormal IgG index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 25. VIII.1978. Volume 218. Issue 4, pp 237-244
179. Reiber, Hansotto. Peter, James. *Cerebrospinal fluid analysis: disease- related data patterns and evaluation programs. Review article. Neurochemistry Laboratory, University Gottingen, Germany.* 2000
180. Deisenhammer, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 2006, 13 : 913-922
181. Verjans et al. Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I. 2000
182. Sladkova et al. Intrathecal synthesis in particular types of multiple sclerosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub.* 2012.156
183. Mares et al. Correlation of the IgG Index and Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Biomed Pap Med Fac Univ. Palacky Olomuc Czech Repub.* 2008. 152 (2) , 247-249
184. Karamelic et al. Reibergram and Oligoclonal Bands in Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Clinical Center of University of Sarajevo, Bolnicka. Sarajevo.* 2012.
185. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
186. Miyamoto N, Kagohashi M, Nishioka K, Fujishima K, Kitada T, Tomita Y, Mori K, Maeda M, Wada R, Matsumoto M, Mori H, Mizuno Y, Okuma Y. An autopsy case of Schilder's variant of multiple sclerosis (Schilder's disease). *Eur Neurol* 2006; 55 (2): 103-107.

187. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C and Tardieu M (2004). First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr.* 144: 246-52. Service de Neurologie Pédiatrique, Hopital Roger Salengro, Lille, France.
188. Orton et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis and sex ratio in France. 2011. 76:424-31
189. Squillacote et al. Keep lumbar puncture on tap when you suspect multiple sclerosis. 2009.
190. Diniz da Gama et al. Study to de OCB restricted to the cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patient in the city of Sao Paulo. 2009.
191. Schaffler et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis-a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* DOI:10.1111. 2010.
192. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaque. *Gaz Hopital (Paris)* 1868;41:554-66.
193. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110-136.
194. Uría DF, Calatayud MT, Virgala P, Díaz A, Chamizo C, Dean G. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 375-379
195. Polman et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011. 69: 292-302.
196. Rodriguez et al. Líquido Cefalorraquídeo. Laboratorio central. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. 2006.
197. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
198. Alvarez et al. Esclerosis múltiple en estadios iniciales. *Sociedad Española de Neurología.* 2005.
199. Kabat et al. A Study of the Crystalline Albumin, Gamma Globulin and Total Protein in the Cerebrospinal Fluid of One Hundred Cases of Multiple Sclerosis and in Other Diseases. *American Journal of the Medical Sciences: January 1950 - Volume 219 - Issue 1 - 55-64.*