

A PROPÓSITO DE UN CASO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE

MULTIPLE SCLEROSIS: A CASE REPORT

Rocío I. Díaz S.*; Carlos M. Espinosa G.*; Liege Díaz*; Alfredo Del Rosario*

**Estudiantes de X Semestre de la Facultad de Medicina. Universidad de Panamá*

Asesora: Dra. Esther Chang

Médico Internista, Hospital Santo Tomás, Panamá.

Resumen

Paciente masculino de 31 años ingresa por cuadro de un mes de evolución con vértigo objetivo y marcha atáxica. La resonancia magnética muestra lesiones reforzadas con gadolinio supra e infratentoriales. Luego empeoran los síntomas, desarrollando una parálisis de Bell y una oftalmoplejía internuclear derecha. Los potenciales evocados visuales fueron anormales, los auditivos normales. Los anticuerpos anticardiolipina IgM resultaron fuertemente positivos, pero un segundo examen resultó negativo. La Enfermedad Cerebro-Vascular del adulto joven y la trombophilia se descartaron por resultados negativos en pruebas como Proteína C, C3, C4, Antitrombina III. Mejoró con el tratamiento de metilprednisolona. Quedaron pendientes resultados de bandas oligoclonales del líquido cefalorraquídeo y resultados en espacio y tiempo de una nueva resonancia magnética. Se cumplen criterios de McDonald sobre diseminación de las lesiones en espacio y se concluye que el diagnóstico definitivo es Esclerosis Múltiple. El tratamiento de egreso fue β -interferón 1b junto con difenhidramina y acetaminofén.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Parálisis de Bell, Oftalmoplejía Internuclear, Criterios de McDonald, β -interferón 1b.

Abstract

A 31 year-old male was admitted with objective vertigo and gait disturbance of one month of duration. The magnetic resonance image showed supratentorial and infratentorial gadolinium-enhanced lesions. The symptoms got worse later, developing a Bell's palsy and a right internuclear ophthalmoplegia. Visual evoked response came abnormal, the auditive's, normal. Anticardiolipin IgM antibodies became strongly positive, but in a second intent, they resulted negative. Cerebrovascular disease of young adults and thrombophilia were rejected because of negative results on tests like Protein C, C3, C4, Antithrombin III. The treatment with methylprednisolone made him feel better. There are still pending the laboratory results for oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and space and time results of a new magnetic resonance. Dissemination of lesions in space of the McDonald criteria were fulfilled and it was concluded that the definitive diagnosis was Multiple Sclerosis. The discharged treatment was β -interferon 1b with diphenhydramine and acetaminophen.

Key words: Multiple Sclerosis, Bell's Palsy, Internuclear Ophthalmoplegia, McDonald Criteria, β -interferon 1b.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una patología neurológica que consiste en una triada de inflamación, desmielinización y gliosis. La evolución puede ser con recaídas y remisiones o progresiva. Las lesiones se pueden diseminar en diferentes áreas del cerebro y en momentos distintos (diseminación en tiempo y espacio)¹⁻⁴. Ha llamado nuestra atención por presentarse con más frecuencia en individuos jóvenes entre los 20 y 40 años y porque algunos datos sugieren que hay un aumento de su prevalencia a nivel mundial^{1-3,5}. Su presentación es de forma insidiosa o repentina y actualmente no se conoce la causa exacta, pero se asocian causas genéticas y ambientales^{1,3,6-8}. La mayoría de los enfermos presentan discapacidad neurológica progresiva¹.

En el presente, no existe tratamiento preventivo, sólo medidas paliativas que no logran la remisión completa.

El pronóstico es reservado, pues se sabe que después de 15 años del comienzo de la enfermedad, sólo el

20% de los pacientes con EM no tendrán limitaciones funcionales y la mayoría habrá evolucionado hacia una forma progresiva^(1,3).

HISTORIA CLÍNICA

1. Molestia Principal

"Me siento mareado y me cuesta caminar desde hace un mes y medio"

2. Enfermedad Actual

Un paciente masculino de 31 años fue referido al Hospital Santo Tomás el día 29 de septiembre de 2007 por historia de vértigo y ataxia de 6 semanas de evolución. Había mantenido un buen estado de salud hasta que un mes y medio atrás presentó síntomas de rinofaringitis, que duraron aproximadamente 4 días, como rinorrea, odinofagia, tinitus, tos con expectoración de color verde y malestar general. Luego de una semana del inicio de la rinofaringitis, presentó otalgia e hipoacusia del lado izquierdo y una sensación de calor en el antebrazo

izquierdo y en la hemicara izquierda que desaparecieron al día siguiente. La otalgia y la hipoacusia no mejoraron, haciéndose bilaterales a los pocos días, y una semana más tarde presentó vértigo constante de tipo objetivo. Fue entonces que decidió buscar atención médica en diversas instituciones, donde se le recetaron antibióticos, antiinflamatorios, antihistamínicos y analgésicos, los cuales no contribuyeron al alivio de los síntomas, por lo que fue referido a diversas especialidades como otorrinolaringología y neurocirugía. Se le realizó una tomografía computarizada y lo refieren al Hospital Santo Tomás.

El paciente fue admitido a la sala de medicina interna y aproximadamente 2 días después de estar bajo observación, desarrolló una parálisis facial del lado derecho.

Refiere que sigue sintiéndose mareado, con dificultad para caminar, hipoacusia y distorsión de los sonidos que escucha y ahora, debido a la parálisis facial, presenta diplopía horizontal, incapacidad para cerrar el ojo derecho, epífora derecha y disartria. Niega la aparición de fiebre, convulsiones, pérdida de la sensibilidad y debilidad muscular antes del cuadro de rinofaringitis.

HISTORIA ANTERIOR

• Antecedentes personales patológicos

1. Varicela: en la infancia.
2. Herpes tipo I: la padeció, pero no recuerda cuándo.
3. Intolerancia a la lactosa.
4. Se le preguntó por sarampión, rubéola, parotiditis, pero no recuerda si las padeció.
5. Niega convulsiones, enfermedad cerebrovascular (ECV), trastornos mentales.

• Hábitos personales

- a) Tabaquismo: actualmente no fuma, pero antes fumaba 15 paquetes/año.
- b) Alcoholismo: actualmente toma sólo los fines de semana un promedio de 10 cervezas; en el pasado tomaba todos los días un promedio de 4 cervezas por día.
- c) Drogas: niega.

• Historia Familiar

La madre padece hipertensión arterial. Una abuela presentó diabetes mellitus y la otra, bocio. Niega que otro familiar padezca otra patología. Igualmente niega casos familiares de desórdenes desmielinizantes.

Interrogatorio por aparatos y sistemas (IPAS).

1. Ojos: refiere diplopía e incapacidad de cerrar el ojo derecho con epífora profusa del mismo.
2. Oídos: refiere otalgia, hipoacusia, tinitus y distorsión de los sonidos que se escucha como "crash".
3. Neurológico: refiere diplopía, imágenes distorsionadas, epífora en ojo derecho, hipoacusia, tinitus, disartria, dificultad para silbar o soplar, ataxia y vértigo constante. Niega cefaleas, dolor facial, convulsiones, trauma craneal, alteraciones de la memoria, lenguaje (con excepción del lenguaje verbal), escritura; pérdida de la visión, alteración del sabor; niega adormecimiento o alteraciones de la sensibilidad y movimientos anormales de las extremidades.
4. Músculo-esquelético: refiere debilidad muscular en la hemicara derecha.

EXAMEN FÍSICO

• Signos Vitales:

- i. *Presión arterial*: 142/90 en ambos brazos, que se mantuvo durante su estancia en el hospital.
- ii. *Pulso*: 140 lpm
- iii. *Frecuencia respiratoria*: 11 ciclos/min.
- iv. *Temperatura*: 37.1°C
- v. *Peso usual*: 245 lbs.
- vi. *Talla*: 1.80 m

- ✓ Aspecto General: buen estado general, cooperador, aparenta su edad, fascie de parálisis facial periférica derecha. Presenta sobrepeso.
- ✓ Cabeza: normocéfalo.
- ✓ Ojos: córnea derecha con secreciones adheridas. Pupilas isométricas normoreactivas.
- ✓ Oídos: no se observa otorrea ni otorragia.
- ✓ Corazón: taquicárdico, con ruidos cardíacos normales. Ausencia de soplos, chasquido, galope y frémito.
- ✓ Pulmones: ruidos respiratorios ligeramente disminuidos en ambos campos pulmonares. Ausencia de crépitos, roncus y sibilancias.
- ✓ Abdomen: globoso, blando, ruidos hidroaéreos (RHA) presentes. No se palpa visceromegalias. Ausencia de ascitis, hernias, circulación colateral y rebote.
- ✓ Neurológico: paciente consciente, alerta, orientado en persona, tiempo y lugar, pensamiento coherente, bien adaptado a la situación, tono afectivo normal, tiene conciencia apropiada de su enfermedad. Memoria conservada. Pruebas de calculia, simi-

litudes y diferencias normales. Signos de irritación meníngea, Brudzinski y Kernig negativos.

Nervios craneales:

- o **I par craneal:** reconoce olores.
- o **II par craneal:** disminución de la agudeza visual, campos visuales normales.
- o **III, IV y VI par craneal:** pupilas isométricas, reactivas a la luz, movimientos oculares anormales: sí puede subir y bajar la mirada, pero al mirar a los lados sólo el ojo izquierdo realiza el movimiento, lo que sugiere parálisis del III y VI par derecho; también hay anomalía al mirar hacia los hombros, lo que sugiere parálisis del IV par derecho e izquierdo; hendidura palpebral anormal del lado derecho porque el paciente es incapaz de cerrar el ojo; hendidura palpebral izquierda normal; se evidencia nistagmo del ojo izquierdo al lateralizar la mirada hacia la izquierda (componente rápido hacia la izquierda).
- o **V par craneal:** reflejo corneal normal; fuerza de músculos masticatorios disminuida y sensibilidad facial normal.
- o **VII par craneal:** rostro asimétrico, con parálisis facial periférica derecha, pérdida de hendidura nasolabial derecha.
- o **VIII par craneal:** buena respuesta ante tonos agudos y graves dentro de las frecuencias de conversación, marcha atáxica.
- o **IX, X y XII par craneal:** disartria, lengua protruye normalmente, con movilidad normal, úvula en línea media, reflejo nauseoso presente.
- o **XI:** movimientos de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio conservados.

Fuerza muscular proximal y distal normal 5/5 en las 4 extremidades. No hay alteración del tono muscular, atrofia ni fasciculaciones. Prueba de Romberg positiva.

Los **reflejos osteotendinosos** profundos como el bicipital, tricipital, rotuliano y plantar, tanto del lado izquierdo como derecho se encontraron conservados con 2+/4+; sin embargo el aquileo fue hiporrefléxico bilateralmente con 1+/4+. No se hallaron reflejos patológicos como clonus o Babinski.

Pruebas para evaluar función cerebelosa:

Las siguientes pruebas resultaron normales: prueba de rebote, prueba índice-nariz, prueba talón-rodilla y prueba de pronación-supinación.

No hay alteraciones de la sensibilidad táctil, dolorosa, propioceptiva. Buen sentido de topognosis, cinestesia

y estereognosis. Movimientos de las extremidades no revelan dismetría, incoordinación, temblor, ni movimientos involuntarios.

EXÁMENES DE LABORATORIO (Ver Tabla N°1)

Tablas

Tabla N°1. Exámenes de Laboratorio y Pruebas especiales

Prueba	Resultado
Hemograma	Dentro de límites normales
Química sanguínea	Dentro de límites normales
Prueba de HIV	Negativa
PCR, C3, C4	Dentro de límites normales
ANA y Anti-DNA	Negativos
CMV	Ig M Negativo, IgG positivo
VDRL	No reactivo
Herpes tipo 1 y 2	Negativo
Líquido céfaloorraquídeo	Dentro de límites normales
Antitrombina III	Dentro de límites normales
Primera prueba de Anticardiolipina IgM	187,88 U/ml (Normal < 44 U/ml)
Urianálisis	Dentro de límites normales
Proteína C	Dentro de límites normales
ANCAc, ANCAp	Dentro de límites normales
Segunda prueba de Anticardiolipina IgM	Dentro de límites normales

Las pruebas se encuentran ordenadas cronológicamente de arriba hacia abajo. Datos obtenidos del expediente clínico del paciente. Hospital Santo Tomás.

INTERCONSULTAS

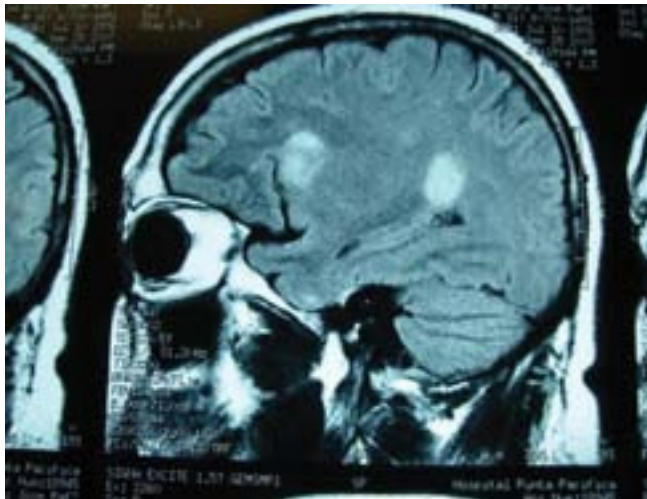
- a) **Imagenología: Radiografía de tórax y electrocardiograma normales.**

La Resonancia magnética cerebral (MRI) mostró múltiples lesiones de la sustancia blanca a nivel supratentorial e infratentorial (Ver figura N°1 y N°2). Se reportó "En el diagnóstico diferencial considérese encefalomielitis diseminada aguda como la opción más probable versus esclerosis múltiple como la menos probable".

La Resonancia Magnética Cervicodorsal mostró que en C4-C5 y C5-C6 hay reducción en las dimensiones del canal cervical por protrusión discal.

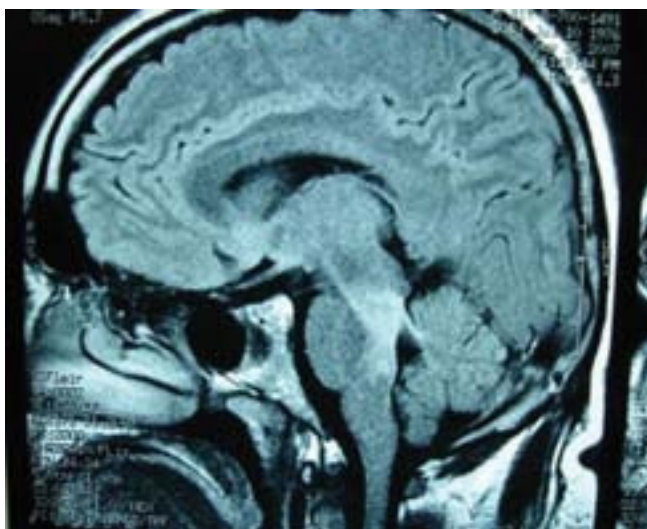
Ilustraciones

Figura N°1. Resonancia magnética cerebral.



Corte sagital donde se aprecian lesiones reforzadas con gadolinio supratentoriales en la sustancia blanca. Hospital Santo Tomás.

Figura N°2. Resonancia magnética cerebral



Corte sagital donde se aprecian lesiones reforzadas con gadolinio infratentoriales en la sustancia blanca. Hospital Santo Tomás.

- b) **Audiometría:** hipoacusia neurosensorial bilateral moderada.
- c) **Timpanometría:** dentro de límites normales.
- d) **Potenciales evocados auditivos:** se producen buenas evocaciones con latencia e intervalos interpico dentro de lo normal.
- e) **Potenciales evocados visuales:** el resultado fue anormal y el informe reportó:
 - Diferencia de 17,5 ms comparativa con retardo de la conducción a la estimulación del ojo derecho a 30° grados.

- Ausencia de respuesta cortical a la estimulación del ojo derecho a 15° grados

f) **Oftalmología:** luego de realizar fondo de ojo derecho se diagnostica neuritis óptica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con la historia clínica y el examen físico se elaboraron unos diagnósticos de trabajo a partir de los cuales se ordenaron las pruebas de laboratorio y otros exámenes complementarios, que fueron:

- Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA)
- Síndrome antifosfolípido
- ECV del adulto joven
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Esclerosis múltiple

Una vez obtenidos los resultados, se discute este diagnóstico diferencial (Ver Tabla N°2).

Para confirmar el diagnóstico de EM se utilizaron los criterios de McDonald^(2,5) y dentro de los cuales, nuestro paciente cumplió con los siguientes:

- a) **Síntomas y Signos:** Alteraciones sensoriales en la hemicara y extremidad superior izquierdas, diplopía, disturbios en la marcha, problemas con el balance, vértigo e inicio polisintomático. Además tuvo otras características altamente sugestivas como un inicio entre los 15 y 50 años, neuritis óptica unilateral derecha y la oftalmoplejía internuclear derecha.
- b) **Pruebas que apoyan el diagnóstico:** MRI y Potenciales evocados visuales anormales.
- c) **Lesiones diseminadas en espacio:** Lesiones reforzadas con gadolinio, una lesión infratentorial y lesiones juxtacorticales.

Nuestro paciente cumple con los criterios de McDonald, pues tuvo un ataque y presenta diseminación de las lesiones en espacio demostrada por MRI, sin embargo no lo podemos clasificar dentro de "Un ataque; evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones" porque en esta categoría el requisito es que se cumpla la diseminación en tiempo y como el cuadro de nuestro paciente es agudo, tendríamos que esperar para ver si llega a sufrir un segundo ataque y entonces poder demostrarlo con una nueva MRI.

MANEJO

Se decidió hospitalizar al paciente y cuando se sospechó por primera vez en el diagnóstico de EM o EMDA, se le administró metilprednisolona 1g IV c/día por 5 días, ya que los glucocorticoides en altas dosis son el tratamiento indicado en ataques

Tabla N°2. Diagnóstico diferencial

Diagnóstico probable	Criterios positivos	Criterios negativos	Conclusión
LES	Polineuropatía, las manifestaciones neurológicas se presentan antes del resto de los síntomas sistémicos.	ANA , Anti-DNA y Anticardiolipinas negativas	Descartada
ECV del adulto joven	Lesiones en el MRI podían sugerir ECV, tal vez por trombo; Parálisis de Bell	Historia familiar, epidemiología, Prot. C, C3, C4, Antitrombina III negativas	Descartada
Encefalomiелitis diseminada aguda	Infección viral previa "resfriado", MRI, afección del tallo encefálico, el paciente mejoró con metilprednisolona.	Sin fiebre, cefaleas, convulsiones, coma, pérdida de la conciencia, meningismo ni vacunaciones recientes.	Por descartar con BOC
Síndrome Antifosfolípido	Primera prueba con Anticardiolipinas IgM elevadas	2ª prueba anticardiolipina negativa	Descartada
Esclerosis Múltiple	Síntomas y características altamente sugestivas, MRI anormal, potenciales evocados visuales anormales, mejoró con metilprednisolona, cumplió criterios de McDonald de diseminación de las lesiones en el espacio	El reporte de la resonancia magnética orientaba más hacia una EMDA que hacia EM	Diagnóstico definitivo

Tabla construida utilizando las referencias 1, 2, 3 y 9.

agudos de enfermedades desmielinizantes ^{1,3,5,10}. Sin embargo una vez confirmado el diagnóstico de EM, el tratamiento de elección es el β -Interferón 1b (β -INF), 8 000 000 1 ampolla s.c c/48h ^{1,3} ya que tiene propiedades inmunomoduladoras capaces de mejorar la gravedad y frecuencia de los ataques ^{1,11}. Como el uso del interferón puede provocar síntomas parecidos a la rinofaringitis, también se les receta a los pacientes difenhidramina, 1 tableta vía oral 1 hora antes de aplicar β -INF y acetaminofén, 2 tabletas 1 hora antes de β -INF. A este paciente también se le administraron lágrimas artificiales por su incapacidad de cerrar el ojo derecho. Los demás medicamentos que tomó durante su estadía hospitalaria no están relacionados con el diagnóstico definitivo, pero vale la pena mencionar el clopidogrel y la heparina de bajo peso molecular que se utilizaron cuando se sospechó el síndrome antifosfolípido.

Revisión bibliográfica de Esclerosis Múltiple

La EM es un desorden desmielinizante autoinmune inflamatorio ^{2,8}. Las lesiones en la EM son causadas por una respuesta celular inmune de mononucleares (LT

y macrófagos) que es inapropiadamente directa contra los componentes de la envoltura de mielina ^{3,7,8,12,13}. Los axones desnudos se encuentran rodeados de una matriz fibrosa ^{2,3,12}. La probabilidad de desarrollar este proceso autoinmune está influida por la genética y factores ambientales y es caracterizado por distintos episodios de déficits neurológicos, separados en el tiempo y espacio, atribuidos a lesiones en la materia blanca ¹⁻³.

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad en Panamá ¹⁴:

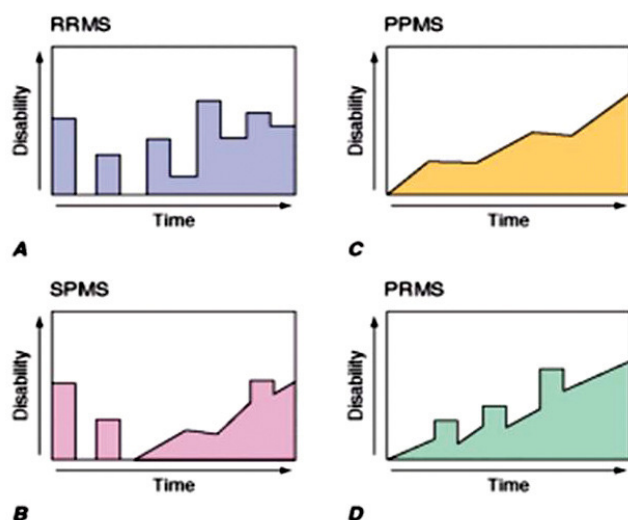
Se presentan 15 casos nuevos cada año (Incidencia = 0.5/100,000 habitantes). La prevalencia es de 5.6/100,000 habitantes. La proporción hombre:mujer es de 1:3,6; el promedio de edad = 34 años (más tarde en hombres). Un 7.2 % de pacientes con EM tiene historia familiar de la misma. Los síntomas de la primera crisis son neuritis óptica, sensoriales y paraparesias; la mitad de los casos presenta dos o más de estos síntomas. El tratamiento con β -INF cuesta 1200.00 balboas al mes. Estos datos epidemiológicos son sumamente semejantes a los encontrados en otros países ^{1,13}.

Hasta el momento es imposible explicar el mecanismo de EM por un simple modelo genético^{1,3,7,8,15}. Sin embargo existen estudios que apuntan hacia el alelo HLA-DR como un factor de riesgo de herencia para desarrollar EM^{3,7,8,13}.

Las manifestaciones son extremadamente variables: alteraciones de la sensibilidad en extremidades, pérdida visual, fatiga, disfunción vesical, diplopía, disturbios en la marcha, alteraciones de la sensibilidad facial y en los miembros, signo de Lhermitte, fenómeno de Uhthoff, neuritis óptica unilateral, oftalmoplejía internuclear, vértigo, depresión, estreñimiento o incontinencia fecal, disfunción sexual, disfunción cognitiva, daño en los pares craneales, en la esfera motora: espasticidad, ataxia de las extremidades, en la esfera sensitiva: parestesias, dolor^{1-3,4,6,16}.

De acuerdo a la evolución de la enfermedad se han descrito cuatro tipos de EM (Ver Figura N°3).

Figura N° 3. Tipos de EM según la evolución clínica



RRMS: Esclerosis Múltiple Recidivante-Remitente;
SPMS: Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria;
PPMS: Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria; **PRMS:** Esclerosis Múltiple Progresiva-Recidivante. Harrison 16ª edición.

El **diagnóstico** es clínico. No se cuenta con un método definitivo para diagnosticar EM^{1,2}.

Sin embargo existen estudios que apoyan el diagnóstico: MRI, Potenciales evocados (PE), líquido cefalorraquídeo (LCR); actualmente basados en los criterios de McDonald.

Los criterios de McDonald resultan sumamente útiles para diagnosticar y clasificar al paciente y recomendamos su aprendizaje para lograr más rápidamente el diagnóstico.

La MRI es la prueba de elección (95 % anormal) que se emplea para darle soporte al diagnóstico clínico. Tanto MRI cerebral como de columna vertebral. La mayoría de las lesiones se correlacionan con patología y se encuentran típicamente en la región periventricular, cuerpo caloso, centro semioval y en estructuras profundas de la sustancia blanca y los ganglios basales². Las lesiones que se observaban en la MRI no son patognomónicas de ninguna patología, pudiendo encontrarse en ECV del adulto joven, síndrome antifosfolípido, EMDA y EM.

En la MRI cervicodorsal, las lesiones son tan comunes como las lesiones de MRI cerebral. Incrementa la probabilidad de encontrar diseminación de las lesiones en espacio y también la sensibilidad diagnóstica comparada con el MRI cerebral sólo².

Las bandas oligoclonales (BOC) valoran la producción intrarraquídea de IgG. Es anormal en el 85-95 % de los pacientes con EM clínica definitiva. Debe aparecer aumentada en LCR y no en suero para indicar síntesis intratecal². Es el "gold standard" para el diagnóstico pues es la prueba que tiene la mayor sensibilidad y especificidad².

Los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales son anormales en alto porcentaje.

El **tratamiento** se basa en tres medidas^{1,5,10}: los ataques agudos se tratan con corticoides en altas dosis, agentes que modifiquen la enfermedad y que aplaquen la actividad biológica (interferón β , acetato de glatiramer, clorhidrato de mitoxantrona) y medidas sintomáticas.

El pronóstico dependerá de la presencia o no de ciertos factores neurológicos pudiendo llegar a la muerte por complicaciones como neumonía y suicidio.

Mientras elaboramos este caso, pensamos en una hipótesis sobre la etiología de la esclerosis múltiple y creemos que es una patología desmielinizante con predisposición genética que puede ser desencadenada por algún tipo de infección microbiana, pues las manifestaciones clínicas iniciaron con síntomas parecidos a la rinofaringitis.

Sugerimos realizar un estudio de cohorte con el propósito de investigar la etiología de la esclerosis múltiple, prestando especial atención en las primeras

manifestaciones. Por último, recomendamos mantenerse actualizado en este tema, pues cada vez se publican nuevos descubrimientos.

Nosotros opinamos que la EM es una enfermedad que cambia por completo la vida de la persona, por lo que es necesario un diagnóstico precoz y un manejo integral multidisciplinario que permita ofrecer al paciente una mejor calidad de vida.

RECONOCIMIENTOS

Queremos agradecer al Dr. Fernando Gracia por su valiosa orientación y por habernos facilitado artículos científicos actualizados sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Harrison, T. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México D.F: McGraw Hill; 2005.
2. Olek M. Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple en Adultos. In: Up-to-date. Versión 15.2, Abril, 2007 [Octubre 2007]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Noseworthy et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343 (13): 938-952.
4. Stedman's Medical Dictionary. 28ª ed. Estados Unidos: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
5. Rengachary D. The Washington Manual Neurology Survival Guide. Versión 6.0.7. St. Louis, Estados Unidos: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004.
6. Venes D. Taber's Cyclopedic Medical Dictionary. 20ª ed. Estados Unidos: F.A. Davis Company; 2005.
7. Peltonen L. Old Suspects Found Guilty- The first genome profile for multiple sclerosis. N Engl J Med 2007; 357(9):927-929.
8. Hafler et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med 2007; 357 (9): 851-862.
9. Greer D et al. Case 21-2001: a 58 year old woman with headaches, weakness, and stroke-like episodes. N Engl J Med 2007; 357(2):164-173.
10. Lynn D, Newton H, Rae-Grant A. The 5-Minute Neurology Consult. Versión 7.0.7. Estados Unidos: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004.
11. Fernández - Fernández et al. Respuesta al interferón beta en la esclerosis múltiple asociada con la discapacidad previa al tratamiento. Rev Neurol 2006; 43 (6): 322-329.
12. Frohman et al. Esclerosis múltiple - La placa y su patogénesis. N Engl J Med 2006; 354: 942-955.
13. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7ª ed. España: Elsevier 2006.
14. Gracia et al. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en Panamá.
15. Herrera et al. Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. Neurology. 2007; 69: 1208-1212.
16. Dorlands's Pocket Medical Dictionary. 30ª ed. Estados Unidos: Saunders, Elsevier Science; 2004.
17. Hopper Deglin J, Hazard Vallerand A. Davis's Drug Guide for Physicians (Dr. Drugs). Versión 9.3.9. Estados Unidos: F. A. Davis Company; 2006.



Foto cortesía de Flavio Maruyama.