

## Estudio de las subpoblaciones linfocitarias y secreción intratecal en pacientes con esclerosis múltiple definida

 17 min.



La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central que afecta al cerebro y a la médula espinal que se caracteriza por inflamación, desmielinización, pérdida neuroaxonal y gliosis en diferente grado. El siguiente trabajo realizado en colaboración entre la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de

Chile de Talca; el Laboratorio de Riesgo Vascular, UGC de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España y la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España tuvo como objetivo la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias en líquido cefalorraquídeo y sangre de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple y en pacientes con enfermedades no degenerativas (controles), con el fin de encontrar variables o relaciones

entre las mismas que permitan diferenciar el estado inmunológico de los pacientes de cada grupo.



Teresa Arrobas Velilla (1a,b),  
María Isabel García Sánchez (2c),  
Víctor Sánchez Margalet (3b),  
Guillermo Izquierdo Ayuso (3c),  
Fernando Fabiani Romero (4b).



## Electroforesis Totalmente Automatizada Gel de Agarosa

- Fácil Automatización
- Un gel en sólo 45 minutos: aproximadamente un resultado de análisis de seroproteínas por minuto.
- Cámara de Migración Seca con Temperatura controlada.
- Alta Eficacia en el control de la temperatura por Peltier.
- Cámara de migración única en su tipo, con 2 o 3 electrodos.
- Fácil interpretación de los resultados.
- Reporta lo que usted ve, combinando la inspección visual del gel y el gráfico.
- Minimiza las pruebas de inmunofijación innecesarias, Maximiza las pruebas de primera línea negativa utilizando el ESTÁNDAR DE ORO: Electroforesis en gel de agarosa.
- Portamuestras desechables.
- Sistema de electroforesis automatizado más pequeño en el mundo.

Para electroforesis de:

Seroproteínas; Lipoproteínas; Hemoglobinas; Proteínas Urinarias y SDS;  
Inmunofijación; Isoelectroenfoque de LGR y  $\alpha 1$ - AT



Ideal para laboratorios  
pequeños y medianos



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

1. Doctora en Farmacia.
2. Doctora en Química.
3. Doctor en Medicina.
4. Doctor en Química.
  - a. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chile. Sede Talca. Chile.
  - b. Laboratorio de Riesgo Vascular. UGC de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.
  - c. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana  
 Incorporada al Chemical Abstract Service.  
 Código bibliográfico: ABCLDL.  
 ISSN 0325-2957  
 ISSN 1851-6114 en línea  
 ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Aceptado para su publicación el 24 de junio de 2013  
 Acta Bioquím Clin Latinoam 2014; 48 (1): 33-8



#### Correspondencia

DRA TERESA ARROBAS VELILLA  
 Laboratorio de Nutrición y Riesgo Vascular.  
 UGC de Bioquímica Clínica.  
 Hospital Universitario Virgen Macarena  
 SEVILLA, España  
 E-mail: teresaarrobavelilla@hotmail.com



#### Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante y autoinmune del sistema nervioso central que afecta al cerebro y a la médula espinal. El objetivo del estudio fue la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias en líquido cefalorraquídeo y sangre de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple y en pacientes con enfermedades no degenerativas (controles), para encontrar variables o relaciones entre las mismas que permitan diferenciar el estado inmunológico de los pacientes de cada grupo. Este trabajo se ha llevado a cabo conjuntamente con el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre los años 2008 y 2010. Es un estudio de tipo descriptivo, transversal y de cohortes. La población seleccionada (n=142) estuvo compuesta por sujetos a los que se les realizó una punción lumbar y una citometría de flujo, tanto de LCR como de

sangre. El Grupo 1 (n=70) fue el grupo control, Grupo 2: (n=53): pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), Grupo 3: (n=5), pacientes con esclerosis múltiple de tipo primaria progresiva y Grupo 4 (n=14), pacientes que presentaban un síndrome neurológico aislado. Los resultados mostraron un aumento de células B en LCR en pacientes con EM que sugirieron un aumento de la actividad inflamatoria focal en el SNC. En cuanto a NKCD8- se observó una disminución de los niveles totales de NK, así como de los NKCD8 con respecto a los controles y un mayor valor del índice de IgG en los pacientes con EMRR.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple \* subpoblaciones linfocitarias \* bandas oligoclonales \* citometría de flujo.

#### Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central que afecta al cerebro y a la médula espinal que se caracteriza por inflamación, desmielinización, pérdida neuroaxonal y gliosis en diferente grado. Se describió por primera vez por Charcot (1) en el hospital alpêtrière de París. Se caracteriza por la presencia de infiltrados perivenulares de macrófagos y células mononucleares de la sustancia blanca y destrucción de la vaina de mielina que recubre las fibras nerviosas; también se produce daño axonal, que es responsable de la discapacidad permanente que se origina en esta enfermedad.

La prevalencia de la EM es geográficamente variable. Aumenta de manera característica a medida que aumenta la distancia respecto del ecuador, siendo los países con mayor número de enfermos aquellos del norte de Europa, EE.UU., Canadá, Nueva Zelanda y Australia. De esta manera se convierte en la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica, con edad de comienzo entre los 20 y 40 años. Afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo, siendo más común en mujeres que en hombres, aproximadamente en una proporción 2:1.

Con respecto a la etiología de la EM, está aceptado considerarla como una enfermedad autoinmune dado que en las lesiones agudas se detectan células T colaboradoras (CD4+) (linfocitos T autorreactivos específicos para el antígeno (2)) y una expresión anómala de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en macrófagos y astrocitos. Además, existe también activación de las células B, demostrada por la presencia de inmunoglobulinas sintetizadas en el sistema nervioso central, que dan lugar al hallazgo característico de bandas oligoclonales en el LCR líquido cefalorraquídeo (LCR).

La EM en más del 50% de las ocasiones se asocia a la región HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) en el cromosoma 6 (3). En un estudio poblacional, este vínculo también se estableció en un área del cromosoma 14 (4). Datos epidemiológicos sugieren que la exposición a un factor ambiental en la infancia (virus) predispone a un individuo a desarrollar esclerosis múltiple (5). Este posible desencadenante ambiental puede producir linfocitos T autorreactivos, lo cual crea un estado de autoinmunidad, que tras un período de latencia en presencia de un factor desencadenante (posiblemente una infección) da lugar a la enfermedad clínica (6). Otra posibilidad que se supone, es la exposición a un superantígeno que pueda activar de forma no específica un subgrupo de linfocitos T. Una vez activados, estos linfocitos T atraviesan de forma selectiva la barrera hematoencefálica y, al volverse a exponer a su autoantígeno, inician una reacción inflamatoria que provoca desmielinización y pérdida axonal. Esto puede causar deterioro neurológico dando lugar a una desmielinización persistente, pérdida axonal y gliosis que son los sustratos patológicos de la incapacidad permanente (7)(8).

Recientemente se ha publicado un artículo (9) que nuevamente pone de manifiesto la influencia de las células B y T en los procesos de autoinmunidad de la propia enfermedad y evidencia cómo estas células parenquimales están ausentes en las áreas

# PATHFAST®

## AUTOANALIZADOR COMPACTO PARA BIOMARCADORES EN LA EMERGENCIA



Sistema de inmunoanálisis altamente preciso para laboratorios de rutina y de emergencias.

 LSI Medience Corporation

a subsidiary of  Mitsubishi Chemical Holdings

**Medición cuantitativa de hasta 6 parámetros en paralelo.**

PRESEPSINA, Trop. I sensible, NT-proBNP, Mioglobina, CK-MB masa, Dímero-D, hsCRP, HCG.

Metodología por quimioluminiscencia, con la calidad del laboratorio central.

**Resultados en solo 15 minutos, en muestras de sangre entera o plasma.**

**PRESEPSINA, Nuevo marcador de Sepsis**

Diagnóstico y pronóstico temprano de Sepsis

Monitoreo de la Enfermedad

Excelente correlación con los Score Clínicos

Diferencia con precisión pacientes con SIRS (Síndrome Respuesta Inflamatoria Sistémica) de pacientes Sépticos

Sucursal Buenos Aires  
Arósz 86 | C1414DPS | C.A.B.A. | Argentina  
Tel: 54-11 4856-2024/5734/2876 | Fax: 54-11 4856-5652  
bga@bganalizadores.com.ar - [www.bganalizadores.com.ar](http://www.bganalizadores.com.ar)

Sucursal Neuquén  
Santa Cruz 1629 | CP 8300  
Neuquén | Argentina | Tel: 0299-4471385  
bganqn@bganalizadores.com.ar



**BG Analizadores**  
Soluciones Personalizadas

de pérdida inicial de oligodendrocitos y en áreas de degeneración y muerte de los infiltrados de mielina por fagocitosis de mielina. En contraste, en las áreas finales de completa desmielinización, se observó un gran número de células T, células B e inmunoglobulina G (IgG)-positiva de células plasmáticas, poniendo de manifiesto la participación de las células T y B en el proceso de activación de la respuesta inmune adaptativa (9).

El estudio de los biomarcadores refleja la alteración del sistema inmune en pacientes con EM, entre los que se encuentran los cambios en las subpoblaciones linfocitarias que alertarán ante una situación anormal de su sistema inmune, que se verá reflejada en la cuantificación y los ratios obtenidos mediante la determinación de estos parámetros por citometría de flujo.

El objetivo del estudio fue cuantificar subpoblaciones linfocitarias en LCR y sangre de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple con y sin tratamiento farmacológico y en pacientes con enfermedades no degenerativas (controles), con el fin de encontrar variables o relaciones entre las mismas que permitan diferenciar el estado inmunológico de los pacientes de cada grupo.

## Materiales y Métodos

Este trabajo se realizó conjuntamente por la Unidad de Esclerosis Múltiple y el Laboratorio de Bioquímica Clínica y Biología Molecular del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre los años 2008 y 2010. Es un estudio de tipo descriptivo, transversal y de cohortes. La población seleccionada estuvo compuesta por sujetos a los que se les realizó una punción lumbar y una citometría de flujo tanto de LCR como de sangre, considerando para la obtención de los resultados el diagnóstico en el momento de la realización de la punción lumbar. Se excluyeron aquellos pacientes con edad inferiores a 14 años ya que los mismos pertenecían al servicio de pediatría y son casos atípicos de desarrollo temprano de la enfermedad. El estudio se realizó con una cohorte de 142 pacientes seleccionados entre las fechas anteriormente mencionadas que fueron clasificados en diferentes grupos según su patología. El Grupo 1 (n=70) fue el grupo de pacientes control, con enfermedades neurológicas no desmielinizantes, diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna o hidrocefalia normotensiva; Grupo 2 (n=53) fueron pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR); Grupo 3 (n=5), pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple de tipo primaria progresiva (EMPP) y Grupo 4 (n=14), pacientes que presentaban un

síndrome neurológico aislado susceptible de convertir a esclerosis múltiple definida (SNA).

La extracción de sangre se realizó simultáneamente con la de LCR. Todas las punciones lumbares se realizaron previo consentimiento informado del paciente.

Una alícuota de la muestra de LCR fue centrifugada y alícuotada junto al suero para realizar las diferentes medidas por nefelometría (cuantificación de inmunoglobulinas G, A y M), determinación de bandas oligoclonales (BOCG) y citometría de flujo. Para la determinación de las BOCG, el protocolo que se siguió estuvo basado en el método de mayor sensibilidad y especificidad descrito hasta el momento para este tipo de prueba (10). Se realizó un isoelectroenfoco seguido de transferencia e inmunodetección mediante anticuerpos frente a inmunoglobulina G humana marcados con fosfatasa alcalina. Tras la incubación, la membrana se reveló observándose el resultado de la prueba.

A todas las muestras de los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una citometría de flujo mediante el Sistema: BD FACSCanto™ (Beckton Dickinson) tanto de LCR como de sangre. Los parámetros celulares incluidos en el perfil de citometría de flujo analizados, tanto en muestras de sangre (suero o plasma) como



Tabla I. Marcadores celulares estudiados por citometría de flujo.

Marcador	Descripción
CD3	Marcador de linaje más representativo de los linfocitos T.
CD19	Marcador de linaje más representativo de la estirpe B; se encarga de la proliferación celular.
CD4	Los linfocitos T CD4+ ejercen función de cooperadores.
CD8	Los linfocitos T CD8+ ejercen la función citotóxica o supresora.
CD4/CD8	Relación entre los linfocitos T cooperadores y los linfocitos T con función citotóxica.
NK1	Células asesinas naturales o natural killer.
CD16/CD56	Las células NK se caracterizan por la presencia del marcador CD56 y CD16 y ausencia de CD3.
NKCD8+	Expresan CD8 y presentan una función citotóxica.
NKCD8-	No expresan CD8; son linfocitos inactivos.
Índice de IgG	Índice de cuantificación de la secreción intratecal de IgG.
Índice de IgM	Índice de cuantificación de la secreción intratecal de IgM.
Índice de IgA	Índice de cuantificación de la secreción intratecal de IgA.
BOCG	Evalúa la presencia de bandas oligoclonales en los grupos de estudio.
Celularidad	Recuento de células.
Distinción de Barrera	Se evalúa si está variable, evidencia de alteración de la barrera hematoencefálica, difiere entre los grupos de estudio.

Tabla II. Resultados que obtuvieron significación estadística mostrando la p correspondiente para cada variable obtenida.

Parámetro	Pacientes con EMRR	Pacientes con EMRR	Controles	Sig. asimbt. (bilateral)
CD19L	Aumenta	4,16±3,08	2,85±3,3	0,005
CD3CD4L	Disminuye	55,74±17,50	61,68±13,3	0,008 NS
CD3CD8L	Aumenta	30,89±15,42	24,53±7,6	0,010
CD4/CD8L	Disminuye	1,9±0,7	3,14±1,8	0,013
NKCD8- S	Disminuye	8,45±5,24	10,75±6,11	0,012
CD3CD8CD16CD56S	Disminuye	1,3±0,7	2,25±0,6	0,015
COCIENTE L/S CD3CD4	Disminuye	1,1±1,16	1,46±1,2	0,000
COCIENTE L/S CD4CD8	Disminuye	1,4±1,3	1,8±1,09	0,001
COCIENTE L/S CD3CD8CD16CD56	Disminuye	0,65±1,38	2,39±2,2	0,001
ÍNDICE IgG	Aumenta	0,81±0,55	0,52±0,13	0,000
ÍNDICE IgA	Aumenta	0,36±0,23	0,3±0,11	>0,05 NS
BOCG	Aumenta	positivo	negativo	0,000

Tabla III. Resultados obtenidos con significación estadística tras el estudio de los tres grupos de pacientes neurológicos.

Parámetro	Pacientes	Pacientes	Controles	Sig. asimbt.
COCIENTE LCD4CD8	Aumenta en PP	6,01±0,5	1,89± 0,9	0,055
COCIENTE L/S CD3CD4	Aumenta en SNA	6,6±2,3	1,46±1,2	0,011
COCIENTE L/S CD4CD8	Aumenta en PP	4,04±2,9	1,8±1,09	0,005
NKCD8+ S	Aumenta en SNA	4,72±0,7	4±2,3	0,067 (se aproxima a la sig.)

PP: primaria progresiva.  
SNA: síndrome neurológico aislado.

en LCR, se muestran en la Tabla I. Además, se han evaluado las posibles diferencias entre los ratios de los marcadores celulares LCR/suero.

Todos los datos obtenidos se recogieron en una base de datos Excel creada específicamente para el estudio. Además de las variables incluidas en la Tabla I, se incluyeron datos generales de los pacientes como edad, sexo, número de registro de la muestra, fecha de extracción y datos más específicos de su enfermedad como tiempo de evolución, tratamientos recibidos, número de brotes antes y después del tratamiento. A partir de la base de datos se elaboró su conversión al programa SPSS para Windows v.13.0. para proceder al estudio estadístico de las variables. Los primeros resultados se han obtenido a partir de los datos de los dos primeros grupos de estudio, el grupo 1: grupo control (70) y el grupo 2: pacientes con EMRR (53), por ser éstos los de mayor número de pacientes. Se realizó un contraste con muestras independientes y se comprobó previamente

si las medias de los grupos para cada una de las variables estudiadas eran similares, observando que la distribución de las muestras no fue normal para ninguna de las variables incluidas en el estudio. Por tanto, el test estadístico utilizado para evaluar los resultados es el de Mann-Whitney de pruebas no paramétricas para muestras independientes. (Tabla I)

### Resultados

Los resultados obtenidos tras el análisis de los grupos 1 (controles) y 2 (EMRR) se observan en la Tabla II donde se presentan únicamente aquellos resultados que obtuvieron significación estadística mostrando la p correspondiente para cada variable obtenida. También se llevó a cabo un estudio preliminar de comparación entre los grupos de pacientes con EMRR, SNA y EMPP (recodificación de los Grupos: 1, 2 y 3 respectivamente).

Se buscaron diferencias de distintas variables numéricas (los distintos

marcadores celulares) entre varios grupos (3). La distribución de los datos no es normal por lo que el test estadístico que se utilizó para evaluar los resultados es el de Kruskal-Wallis de pruebas no paramétricas para varios grupos. En la Tabla III se muestran los resultados obtenidos tras la comparación entre grupos. (Tabla II y III)

### Discusión

Al ser un estudio descriptivo, sólo se exponen los resultados obtenidos del estudio cuantitativo de las subpoblaciones linfocitarias y sus relaciones en muestras de LCR y sangre de los grupos de trabajo. No hay ninguna hipótesis de partida por lo que los resultados del estudio no son concluyentes, tan sólo comparativos con lo descrito en la literatura hasta la fecha. No obstante, cabe destacar que la población muestral de los grupos 1 (controles) y 2 (EMRR) no es pequeña, por lo que los resultados obtenidos con alta significación estadística deben ser tenidos en cuenta a la hora de realizar futuros estudios de similares

**GEMATEC**  
equipamiento para medicina

## Radiometer Analizador de Inmunoensayo AQT90 FLEX

- Parámetros medidos: Troponina T, Troponina I, CKMB (masa), Mioglobina. NT-proBNP. PCR. BhCG y Dímero-D.
- Carga continua de muestras, tiempo promedio de resultado 10 minutos.
- Aspiración de muestra a partir de tubo cerrado (sangre entera, plasma o suero)



**NUEVO**

QUÍMICA CLÍNICA



INMUNOLOGÍA



MEDIO INTERNO



HEMATOLOGÍA



REPRESENTANTE EN ARGENTINA

RADIOMETER 

**mindray**

Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro  
Buenos Aires, República Argentina  
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666  
ventas@gematec.com.ar  
[www.gematec.com.ar](http://www.gematec.com.ar)



características. Respecto a los resultados presentados en la Tabla II, obtenidos de la comparación de las variables entre los grupos 1 (controles) y 2 (pacientes EMRR) cabe destacar el aumento de los linfocitos B CD19 en el LCR de los pacientes diagnosticados de EM. Un aumento de células B en LCR en pacientes con EM sugiere un aumento de la actividad inflamatoria focal en el SNC, sobre todo en los pacientes con EMRR, en los cuales el curso clínico consta de una sucesión de brotes clínicos espaciados en el tiempo, sobre todo en estados iniciales (11). En cuanto a NKCD8- en los pacientes con EMRR, se observó una disminución de los niveles totales de NK así como de los NKCD8-, dato interesante, causante de gran controversia en la bibliografía científica debido a que poseen una función citolítica innata por su capacidad de secreción de diferentes citoquinas (sobre todo IL-2); pero en la esclerosis múltiple aún no está claro su papel protector. Por todo ello, un descenso de esta subpoblación linfocitaria tal y como ya se comentó en la fase preliminar del estudio, puede demostrar entre otras cosas la eficacia del inicio terapéutico con interferones. En cuanto a los linfocitos T también presentes en el LCR, las investigaciones realizadas tratan de averiguar qué papel cumplen estas células en la EM. El conocimiento de un aumento en la relación entre células T CD4/CD8 en pacientes con EM, que es más evidente aún en los pacientes que se encuentran en un brote (12), ha sido ampliamente estudiado, sugiriendo que los linfocitos T juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio indican un descenso de los linfocitos T CD4 y un aumento de linfocitos T CD8 en el LCR de los pacientes con EMRR, lo que conlleva a una disminución de la relación CD4/CD8, en contraposición a lo descrito anteriormente. Muy probablemente este resultado se deba a un sesgo importante con el que cuenta el estudio, ya que el conjunto de pacientes con EMRR se consideró como un conjunto homogéneo cuando en realidad se debieron considerar subgrupos. En la mayoría de los casos los tratamientos disminuyen la producción de linfocitos B y T CD4+ alterando la relación celular T CD4+/CD8+

(13-16).

En cuanto a los datos obtenidos en relación a los índices de las inmunoglobulinas, un mayor valor del índice de IgG en los pacientes con EMRR respecto a los pacientes control era totalmente esperable, ya que la secreción intratecal de IgG es una característica que se observa en el 95% de los pacientes con EM.

Se debe destacar también de los resultados, el aumento del índice de IgA en los pacientes con EMRR respecto al grupo control. 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 y se observó que los anticuerpos IgA pudieran competir y proteger contra la degradación de la mielina causada por IgM e IgG en la esclerosis múltiple (17).

En 2005, mediante estudios inmunohistoquímicos se demostró una infiltración de células plasmáticas positivas para el dímero y polímero IgA1 y A2. Los resultados sugieren que las IgA en el SNC pudieran contribuir al daño axonal en la EM (18). No obstante, en el presente estudio la significación estadística respecto a esta variable se encontró en el límite (0,05) y habrá que comprobar de nuevo los datos que se obtengan cuando se amplíe el tamaño muestral del estudio.

Los resultados presentados en la Tabla III de parámetros bioquímicos analizados en líquido y suero de pacientes y controles muestran que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) a pesar del limitado número de muestras. Estos resultados deberían ser comprobados con un tamaño muestral más amplio para incrementar dicha significación estadística.

### Conclusiones

El aumento de los linfocitos B CD19 en muestras de LCR de pacientes sugirió un aumento de la actividad inflamatoria focal en el SNC, sobre todo en

los pacientes con EM. La disminución de los niveles totales de NK, así como de los NKCD8-, demuestra la eficacia del inicio terapéutico con interferones. Existe un descenso de los linfocitos T CD4 y un aumento de linfocitos T CD8 en el LCR de los pacientes con EMRR, lo que conlleva a una disminución de la relación CD4/CD8, en contraposición a lo descrito anteriormente en la bibliografía. Por último, se deben destacar los resultados del incremento del índice de IgA en los pacientes con EMRR respecto al grupo control, que pudieran contribuir a potenciar el daño axonal en la EM.



### Referencias bibliográficas

1. Consentino C, Charcot J. Historia de la Neurología. Rev Per Neurol 1999; 5 (2). Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v05\\_n2/hist\\_neur\\_charcot.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v05_n2/hist_neur_charcot.htm) (Fecha de acceso: 10 de mayo de 2007).
2. Martin R, McFarland HF. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Crit Rev Clin Lab Sci 1995; 32: 121-82.
3. Compston A. The genetics of multiple sclerosis. J Neurovirol 2000; 6 (Suppl. 2): S5-S9.
4. Chataway J, Feakes R, Coraddu F, Gray J, Deans J, Fraser M, et al. The genetics of

multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. *Brain* 1998; 121 (Pt. 10): 1869-87.

5. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382-427.

6. Wolfson C, Wolfson DB. The latent period of multiple sclerosis: A critical review. *Epidemiology* 1993; 4: 464-70.

7. McGavern DB, Murray PD, Rivera-Quinone C, Schmelzer JD, Low PA, Rodriguez M. Axonal loss results in spinal cord atrophy, electrophysiological abnormalities and neurological deficits following demyelination in a chronic inflammatory model of multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123 (Pt. 3): 519-31.

8. García M, Vázquez I, Infantes MA, Sierra J, Conde J, Prado D. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Esp Pediatr* 1994; 1: 63-6.

9. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: Distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 2009; 66 (6): 739-53.

10. 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; 62 (6): 865-70.

11. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47 (6): 694-706.

12. Chalon MP, Sindic CJ, Boon L, Laterre EC. Peripheral blood B and T-lymphocyte populations in patients with multiple sclerosis. Relationship with clinical activity of the disease and chronic immunosuppressive treatment. *Acta Neurol Belg* 1987; 87 (5): 245-60.

13. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, Cravens PD, Cepok S, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63 (10): 1383-7.

14. Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple

sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180 (1-2): 63-70.

15. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006; 59 (5): 743-7.

16. Gata JM, García-Moreno JM, Dinca L, Sánchez-Margalet V, Navarro G, Izquierdo G. Changes in lymphocyte subsets and treatment with beta interferón in active multiple sclerosis. *Rev Neurol* 1998; 27 (160): 939-42.

17. Vrethem M, Fernlund I, Ernerudh J, Ohman S. Prognostic value of cerebrospinal fluid IgA and IgG in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10 (4): 469-71.

18. Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, Tourtellote WW, Sobel RA, Smith MA, et al. Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in EM lesions. *J Neuroimmunol* 2005; 167 (1-2): 120-30.

## UN ACERCAMIENTO RÁPIDO E INTELIGENTE AL DIAGNÓSTICO DE URGENCIAS

**Triage**<sup>®</sup>  
SYSTEM

### Triage Meter Pro.

- › Sistema portátil de alta tecnología
- › Método inmunofluorométrico
- › Dispositivos descartables
- › Resultados en pantalla e impresos
- › Control de Calidad Incorporado

rápido, informa en  
**15'**  
rápido, informa en



#### Triage D Dimer

Para la detección de Dímero D ante sospecha de eventos tromboembólicos.



#### Triage BNP

Para detección de Péptido natriurético tipo B en insuficiencia cardíaca.



#### Triage Cardiac Panel

Troponina I, CK-MB y Mioglobina  
Para diagnóstico del infarto.

