

# Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple. Una revisión desde Charcot hasta los nuevos criterios de McDonald

## Diagnostic criteria for multiple sclerosis, a review from Charcot until the McDonald criteria

Luis Fernando Gómez Agudelo<sup>1</sup>

### RESUMEN

---

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, causada por diferentes mecanismos autoinmunes, inflamatorios e infecciosos. Causa sintomatología que lleva a discapacidad en los pacientes y su presentación es variada, afecta principalmente a mujeres y con su mayor incidencia en países que se alejan del Ecuador. Para su diagnóstico se han utilizado criterios diagnósticos, que inicialmente fueron las descripciones anatómo-patológicas de Charcot hasta los de McDonald, que fueron publicados en 2001 y revisados en 2005.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple. Diagnóstico. Enfermedades desmielinizantes. Revisión.

### ABSTRACT

---

Multiple sclerosis is a demyelinating central nervous system disease caused by different autoimmune, inflammatory and infectious mechanisms. Patients suffer disability because of its symptoms. Its clinical presentation is diverse, affecting mainly women with highest incidence in countries far from the Equator. For diagnosis some criteria have been used from the first anatomical and pathological description by Charcot, to the last criteria (McDonald's criteria) published in 2001 and reviewed in 2005.

**Keywords:** multiple sclerosis; diagnosis; demyelinating diseases; review.

---

1 Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Correspondencia: Luis Fernando Gómez Agudelo. Correo electrónico: lfgomez@hotmail.com

Fecha de recibido: 13 de septiembre de 2010

Fecha de aprobación: 28 de marzo de 2011

## **SOBRE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

El primer registro relacionado con esclerosis múltiple (EM) fue la descripción de placas patológicas en sistema nervioso central (SNC) por Robert Carswell y Jean Cruveilhier a mediados del siglo XIX<sup>1,2</sup>, pero fue Jean Martin Charcot quien realizó las primeras descripciones anatómicas y clínicas detalladas de la enfermedad; sin embargo, la historia de la EM parece que comienza mucho antes, y es así como se reporta en el siglo XIV D.C. el caso probable de Santa Lidwina de Schiedam, quien padeció una parálisis de sus miembros inferiores, alteraciones visuales, fatiga y disfagia durante largos años<sup>2,3</sup>.

La EM pertenece al grupo de enfermedades desmielinizantes del SNC, caracterizada por la triada de inflamación, desmielinización y gliosis que forma diversas placas en el tiempo y en el espacio en la sustancia blanca encefálica, que origina déficit funcionales y estructurales y una amplia gama de disfunción neurológica<sup>4-6</sup>.

La lesión patológica característica es la placa de desmielinización en la sustancia blanca, especialmente ubicadas en región periventricular (hasta en un 90%), neuroeje, nervio óptico, cerebelo y médula espinal. Las placas desmielinizantes son producto de una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T CD4 y T CD8 en compañía de macrófagos sobre la proteína básica de mielina que es identificada como un autoantígeno, una interrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), estimulación de la desmielinización por parte de los anticuerpos específicos de mielina, fagocitosis activa y cíclica de vainas de mielina por parte de las células gliales, y destrucción parcial y sumatoria de los axones; a su vez los oligodendrocitos, también afectados en este proceso, intentan remielinizar parcialmente los axones, lo que genera placas en sombra. El resultado final del proceso anterior es una proliferación astrocítica, similar a una cicatrización neuronal denominado gliosis<sup>7-10</sup>.

El proceso inmune del tejido nervioso posee una base genética. En la década de los años 90,

Sadovnick evidenció la susceptibilidad genética para la enfermedad por medio de la herencia poligénica, dentro y fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)<sup>11,12</sup>. Cerca del 20 % de los pacientes tiene historia familiar de EM, y los familiares de primer grado tienen un riesgo entre el 2 al 5% de desarrollar la enfermedad, si se compara con la población general, cuyo riesgo es de 0.1%. La tasa de concordancia en gemelos dicigóticos es del 25 al 30 %, esto es más alto que en gemelos monocigóticos que tan solo es del 2 al 5%. Se ha comprobado una implicación genética entre la enfermedad y los haplotipos DQ6, DR2 del CMH, cuya región de susceptibilidad genética más importante es la 6p21<sup>13-15</sup>. Para la población colombiana se han documentado los alelos, DQB10602, DRB11503, DRB11501 del CMH clase II, como de riesgo para EM<sup>16</sup>.

Al parecer la EM es una entidad multicausal, en la que no solo interactúan factores genéticos e inmunes sino también infecciosos. Entre éstos hay evidencia sobre Virus Herpes Humano 6, Virus de Epstein Bar (VEB) y *Chlamydomphila pneumoniae*.

Según Wandinger *et al.*, existe una asociación entre reactivación de VEB y la actividad de la enfermedad en pacientes con EM, y sugiere un papel indirecto del virus como activador del proceso de base de la enfermedad<sup>17</sup>.

La EM es la enfermedad neurológica primaria más común en adultos jóvenes, generalmente personas entre los 20 y 40 años de edad, genera discapacidad visual, física y sensorial; y afecta principalmente a mujeres (con una razón mujer: hombre de 2:1)<sup>18</sup>. Kurtzkee realizó una clasificación en sitios de baja prevalencia (5 casos por 100 000 habitantes), prevalencia intermedia (5 a 30 casos por 100 000) y de alta prevalencia (mayor que 30 casos por 100 000)<sup>19,20</sup>. En países nórdicos se ha visto una mayor prevalencia de EM, probablemente debida a la latitud, por lo que se ha postulado la etiología ambiental, principalmente relacionada con el clima, además de los factores genéticos, inmunológicos e infecciosos ya mencionados<sup>4,21,22</sup>.

Alonso *et al.*, en 2008, calcularon una incidencia anual mundial de EM de 3.6 por 100 000 mujeres y de 2 por 100 000 hombres<sup>21</sup> basados en una revisión sistemática de estudios entre 1966 a 2007. De igual manera, observaron una incidencia mayor de EM en latitudes bajas cercanas al Ecuador a partir de 1980<sup>23</sup>, mientras en Bogotá (Colombia), en un estudio realizado por Toro *et al.* en 2007 se estimó una prevalencia de 4.41 por 100 000 habitantes<sup>24</sup>, que junto con los reportados por Sánchez *et al.*<sup>25</sup> (1.48 y 4.98 por 100 000 habitantes en Antioquia y en Risaralda, respectivamente), clasificaría a Colombia como un país de baja prevalencia para EM.

La clínica de esta enfermedad comprende una amplia gama de signos y síntomas, depende de la carga de placas y de su localización temporal y espacial de las mismas, lo que configura diversos síndromes como el cerebeloso, sensitivo, motor, aferente visual, visceral/autonómico (pueden tener compromiso vesical en más del 90% de los pacientes y disfunción sexual), deterioro cognitivo así como debilidad, fatiga y depresión<sup>26</sup>.

Hay unos hallazgos clínicos característicos, aunque no específicos, de EM, entre ellos se destacan: el síntoma de Lhermitte (sensación electrizante que se produce al flexionar el cuello y se irradia por el tronco hasta las extremidades), el fenómeno de Uhthoff (visión borrosa posterior a la exposición al calor), y las pupilas de Marcus Gunn (defecto pupilar aferente)<sup>27,28</sup>.

El curso de la enfermedad puede ser de varios tipos: *recurrente remitente* (80-85%), con períodos de recaídas y otros de mejoría completa; *secundaria progresiva*, que comienza como la anterior y luego de una recaída hay deterioro que se va adicionando a las demás recaídas en el tiempo; *primaria progresiva* (10-15%), que desde el principio es progresiva sin ataques; y *progresiva con exacerbaciones* (5%)<sup>4,29,30</sup>.

Dentro de los estudios complementarios para la búsqueda de la EM se encuentran los

potenciales evocados visuales, el estudio de líquido céfalo raquídeo (LCR), la resonancia magnética nuclear (RMN). Éstas son las técnicas utilizadas por varios autores para establecer los criterios diagnósticos de la enfermedad<sup>26</sup>. Los potenciales evocados más utilizados son los visuales (PEV), que permiten evaluar la función de las vías aferentes, si éstos se encuentran retrasados por encima del límite normal ajustado para la edad sugiere desmielinización; entre el 80 y 90% de los pacientes con EM tienen PEV con anomalías<sup>30,31</sup>. En LCR se puede evidenciar: presencia de bandas oligoclonales (90%), elevación de las gammaglobulinas (67%) y en uno de cada cinco no hay presencia de anomalías<sup>32-35</sup>.

En la RMN, aproximadamente de un 90 a un 95% de los pacientes con EM tiene anomalías porque existe una disrupción de la BHE, el gadolinio que se usa como medio de contraste se va dentro del parénquima cerebral, en T2 la placa se ve hiperintensa y es un marcador útil de inflamación; en T1 se ven zonas hipointensas llamadas agujeros negros y son un marcador de desmielinización. La sensibilidad de la RMN está entre el 90 y 100% y su especificidad alrededor del 80%<sup>36-38</sup>. Además, es útil en la detección de patologías en regiones difíciles de evaluar por tomografía axial computarizada (TAC) como fosa posterior, unión cráneo-cervical y médula espinal<sup>39-41</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, ALGO DE HISTORIA

En la década de 1950 Allison y Millard<sup>42</sup> publicaron los criterios clínicos que incluyen tres categorías: *posible esclerosis diseminada* (curso progresivo o estático de la enfermedad pero sin signos definitivos), *esclerosis diseminada temprana* (con al menos un signo físico e historia reciente de síntomas relacionados con la aparición de la enfermedad), y *probable esclerosis diseminada* (con alguna discapacidad física y signos físicos que indicaban múltiples lesiones y un curso intermitente de la enfermedad tipo recaída remisión). A pesar de que estos

criterios tienen algunas limitaciones, por ejemplo, no definir cómo debían ser las recaídas, entonces fueron utilizados en varios estudios epidemiológicos.

Posteriormente, Schumacheren 1965<sup>43</sup> establece seis características con las que pretende identificar pacientes para estudios clínicos, por lo que solo apuntaba a encontrar casos probables de EM, para lo que utilizó la categoría de Allison y Millard<sup>42</sup>. Estas seis características fueron: 1) anormalidad objetiva en el examen neurológico; 2) evidencia clínica de dos o más lesiones separadas en el sistema nervioso; 3) compromiso de la sustancia blanca evidenciada por signos clínicos; 4) según el curso de la enfermedad haber experimentado: a) dos o más episodios de más de 24 horas cada uno y separados un mes, que remiten sin dejar secuelas significativas y b) progresión lenta o escalonada durante al menos seis meses; 5) edad de comienzo entre 10 y 50 años; y 6) signos y síntomas que no pueden ser explicados por otra causa y evaluados por un clínico competente.

En 1972 Douglas McAlpine *et al.*<sup>44</sup> describen tres grupos de la enfermedad en las que incluyen las categorías de probable y posible, así: *EM probable latente* (discapacidad nula o leve pero con síntomas recurrentes asociados con el comienzo de la enfermedad, ceguera transitoria, diplopía, ataxia, debilidad de una o más extremidades), *EM probable* (signos físicos definidos, múltiples lesiones del SNC, tendencia a la remisión y alteración de LCR [no dice cuáles]), y *EM posible* (signos físicos de lesión de la sustancia blanca sin que se pueda explicar por otra causa y curso progresivo sin remitir).

En 1983, Charles Poseret *al.*<sup>45</sup> publicaron en *Annals of Neurology* cuatro escenarios diagnósticos: 1) *EM definitiva apoyada en clínica*: a) dos episodios de la enfermedad, y b) evidencia de dos lesiones separadas; 2) *EM definitiva apoyada en laboratorio*: a) dos episodios y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, más bandas oligoclonales en LCR o inmunoglobulina G en LCR, b) un episodio más

evidencia de dos lesiones, y presencia de bandas oligoclonales o aumento de inmunoglobulina G en LCR, y c) un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra diferente, más bandas oligoclonales o inmunoglobulina G en LCR; 3) *EM probable apoyada en clínica*: a) dos episodios y evidencia de una lesión, b) un episodio y evidencia de dos lesiones, y c) un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra, y 4) *EM probable apoyada en laboratorio*: dos episodios de la enfermedad más bandas oligoclonales o inmunoglobulinas en LCR.

Luego, otros autores como Fazekas<sup>46</sup>, Cohen y, finalmente Barkhof, se valen de la RMN para configurar nuevos criterios para el diagnóstico de la EM<sup>47</sup>. Es así como, con el uso de estas ayudas imaginológicas, Barkhof evaluó las características de las lesiones en cuanto a tamaño, localización y la captación de gadolinio como medio de contraste. Estos son incluidos en los criterios diagnósticos actuales, se necesitan nueve 9 lesiones hiperintensas en T2, b) una o más lesiones infatentoriales, c) una o más lesiones yuxtacorticales, y d) tres o más lesiones periventriculares.

## EL DIAGNÓSTICO ACTUAL DE LA EM

El diagnóstico actual de la EM se hace teniendo en cuenta los criterios diagnósticos conocidos como los de McDonald, con algunas modificaciones<sup>49</sup>.

Hace ya casi una década un panel de expertos, liderados por Ian McDonald<sup>50</sup>, se reunió para establecer unos criterios que no solo permitieran facilitar el diagnóstico de EM a los clínicos sino que también se pudieran utilizar para la investigación. En estos criterios desaparecen las subcategorías mencionadas arriba y se dejan solo tres posibilidades diagnósticas: a) presencia de la EM, b) no EM, y c) posible EM: mientras se realizan estudios y se sigue el curso de la enfermedad para finalmente decidir si tal paciente tiene o no EM.

Es fundamental para hacer el diagnóstico observar la evidencia de diseminación de la enfermedad en el tiempo y el espacio, obtenida no solo por la clínica sino también por las ayudas diagnósticas, dentro de las cuales las imágenes gozan de una mayor sensibilidad y especificidad.

El panel<sup>50</sup> también brindó unas definiciones claras sobre algunos conceptos ambiguos en los criterios anteriores. En primer lugar, se definió *ataque, recaída o exacerbación* como un episodio de alteración neurológica parecido a lo visto en EM, cuando los estudios histopatológicos han definido que la lesión causante es de naturaleza inflamatoria y desmielinizante de por lo menos 24 horas de duración, también lo diferencia de un pseudoataque causado por cambio en la temperatura o un proceso infeccioso. Con el propósito de documentar separación en el tiempo, se definió que *los ataques son separados*, si entre ellos existe al menos 30 días de diferencia.

Otro aspecto importante es que la RMN<sup>51</sup> nos permite evidenciar la diseminación en el tiempo y el espacio. Si se cumplen tres de los cuatro criterios de Barkhof se habla de una *diseminación en el espacio*. Los estudios de resonancia espinal todavía son insuficientes para definir más precisamente el diagnóstico. Sin embargo, debe existir poco o nulo edema de la médula, las lesiones deben ser hiperintensas en T2, tener más de 3 mm, ocupar dos segmentos vertebrales de longitud y ocupar solo parte de la sección transversa medular. En los casos clínicos aislados o en enfermedad progresiva desde el comienzo, en ausencia de lesiones cerebrales, dos o más lesiones espinales claramente separadas en tiempo y en espacio, pueden suministrar evidencia de diseminación en el espacio. Adicionalmente, hay que tener en cuenta que el panel del 2001<sup>50</sup> consideró una lesión de cordón medular como sustituta de una lesión cerebral.

Para determinar evidencia de diseminación en el tiempo el panel consideró dos posibilidades: si en una primera resonancia magnética tomada tres

meses después de la aparición clínica muestra una lesión que realza con gadolinio, se considera *suficiente para demostrar diseminación en tiempo*, se prueba que no sea en el sitio implicado en el evento clínico original; si no hay captación en el tiempo propuesto se requiere una nueva imagen de seguimiento en tres meses, una nueva lesión en T2 o que capte el medio de contraste cumpliría también para determinar diseminación en el tiempo. Si se realiza una primera resonancia en menos de tres meses después del comienzo del evento clínico, una segunda resonancia a los tres meses o más después del mismo, que muestre una nueva lesión captante, dará suficiente evidencia para diseminación en tiempo. Y si no se aprecia captación en esta segunda resonancia, se necesitará un nuevo estudio, en no menos de tres meses después del primero, en el cual se muestre una nueva lesión en T2 o captación del contraste, será suficiente para evidenciar diseminación en el tiempo.

El análisis de LCR no brinda información acerca de diseminación ni en tiempo ni en espacio, pero hay hallazgos anormales ya mencionados asociados con EM. Los potenciales evocados pueden ser usados para complementar una evaluación clínica para dar evidencia objetiva de una segunda lesión<sup>30,52</sup>.

Finalmente, los criterios ofrecen cinco escenarios diferentes:

Si hay dos o más ataques típicos de EM, documentados por evidencia objetiva de dos o más lesiones separadas en el tiempo y el espacio, no se requerirán datos adicionales para el diagnóstico de EM.

Si hay dos o más ataques con evidencia clínica de una lesión, se requerirá evidenciar diseminación en el espacio demostrada por RNM o dos o más lesiones detectadas en RNM consistentes con EM más LCR con anomalías para EM, o esperar la ocurrencia de más ataques clínicos de sitios diferentes.

Si hay un ataque y evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones se debe demostrar

una diseminación en el tiempo por RNM o un segundo ataque clínico.

Si hay un ataque y evidencia clínica de una lesión, que es una presentación mono sintomática o definida como síndrome clínico aislado, se requiere diseminación en el espacio demostrada por RNM o dos o más lesiones detectadas en RNM, consistentes con EM, más LCR con anomalías para EM y diseminación en el tiempo demostrada por RNM o un segundo ataque clínico.

EM primaria progresiva donde hay ausencia de recaídas, se requiere un LCR anormal, diseminación en el tiempo (se usa RNM o discapacidad progresiva de un año) y diseminación en el espacio (RNM o potenciales evocados).

Posteriormente, en Amsterdam, en 2005, se reunieron de nuevo algunos autores liderados por Chris Polman<sup>53</sup> para hacer una revisión a los criterios planteados por McDonald en 2001. En 2005, se dijo que la *diseminación en el tiempo* es definida también por criterios de RNM como detección de una lesión que realza con gadolinio mayor o igual a tres meses después de la aparición clínica de los síntomas, y que no es en el sitio donde apareció la primera vez; o se define también como la detección de una nueva lesión en T2, que aparezca en cualquier momento comparada con una imagen previa hecha al menos treinta días después de la aparición del cuadro clínico. En cuanto a las lesiones medulares para demostrar *diseminación en el espacio*, se estableció que una lesión espinal puede ser considerada equivalente a una lesión infratentorial cerebral: una lesión espinal captante equivale a una lesión cerebral captante, y lesiones espinales individuales pueden contribuir junto con lesiones cerebrales individuales para alcanzar el número requerido de lesiones en T2.

Para el diagnóstico de una *EM progresiva*, que se había incluido en los criterios de McDonald de 2001 basados en estudios previos, se requieren al menos un año de progresión de la enfermedad

más dos de los siguientes: *RNM cerebral positiva* (definida como nueve o más lesiones en T2, o al menos cuatro lesiones en T2 más potenciales evocados retardados), *RNM espinal positiva* (definida como dos o más lesiones focales en T2), y *LCR positivo* (bandas oligoclonales IgG o aumento del índice IgG o ambos).

## CONCLUSIÓN

La EM causa una variedad de sintomatología que lleva a una importante discapacidad física, sobre todo en la población joven y laboralmente activa. Hacer un diagnóstico temprano es fundamental para implementar un tratamiento adecuado, de ahí la relevancia de considerar unos criterios que ofrezcan claridad en cuanto a su diagnóstico, basados no solo en la evolución clínica sino en las ayudas diagnósticas para evidenciar la diseminación en el tiempo y el espacio.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Juan Camilo Suárez Escudero, por la revisión del presente artículo.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century?. *ActaNeurol Scand*. 1979; 60:189-92.
2. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 2002 Feb 16-28; 34(4):379-83.
3. Compston A. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, McDonald I, Lassmann H, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. London:Churchill Livingstone;1999. p. 342.
4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-952.
5. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004 Nov 15;70(10):1935-44.
6. Freeman JW, Landis J, VanDemark M. Multiple sclerosis: an essential review. *S D Med*. 2007 Jun; 60(6):231-233,235.
7. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):942-55.
8. Hafler DA, Weiner HL. MS a CNS systemic autoimmune disease. *Immunol Today*. 1989; 10:104-107.
9. Andersson PB, Waubant E, Goodkin D. How should we proceed with disease-modifying treatments for multiple sclerosis?. *Lancet*. 1997;349:586-7.
10. Zang YC, Li S, Rivera VM, Hong J, Robinson RR, Breitbach WT, *et al*. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2004;172:5120-7.
11. Sadovnick AD. Genetic epidemiology of multiple sclerosis:a survey. *Ann Neurol*. 1994; 36:S194203.
12. Harbo HF, Spurkland A. Genetics in multiple sclerosis:past and future perspectives. *ActaNeurolScand Suppl*. 2007;187:34-8.
13. Myhr KM, Harbo HF. [Multiple sclerosis--a disease with complex genetics]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003 Oct 9; 123(19):2723-6.
14. Arcos-Burgos M, Palacio G, Sánchez JL, Londoño AC, Uribe CS, Jiménez M, *et al*. Multiple sclerosis:association to HLA DQa in a tropical population. *Exp Immunol*. 1999; 16:131-138.
15. Stadelmann C. Recent advances in the neuropathology of multiple sclerosis.*Rev Neurol (Paris)*. 2007 Jun; 163(6-7):657-61.
16. Rojas OL, Rojas-Villarraga A, Cruz-Tapias P, Sánchez JL, Suárez-Escudero JC, Patarroyo MA, *et al*. HLA class II polymorphism in Latin American patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010 Apr;9(6):407-13.
17. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenberg P, Wagner H, *et al*. Association between clinical disease activity and Epstein Barr virus reactivation in MS. *Neurology*. 2000; 55:17884.
18. Loría Méndez M. Esclerosis múltiple: reporte de un caso. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2008; 65(582):27-33.
19. Kurtzke JF. Epidemiological contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*. 1980; 30:6179.
20. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *ActaNeurol Scand*. 1975; 51:137-157.
21. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodriguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol*. 1992; 31:333-6.
22. Noseworthy J. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*. 1999; 399: Suppl: A40-A47.
23. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008 Jul 8; 71(2):129-35.
24. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, *et al*. Prevalence of multiplesclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007; 28:33-38.
25. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jiménez I, Jiménez M, Leon F, *et al*. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *RevNeurol*. 2000; 31:1101-1103.
26. Brieva L, Rio J, Montalban X. Esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Rev Neurol*. 2002; 35(11):1074-1080.
27. Suárez-Z GA, Lotze TE, Hutton GJ, Rivera VM. Esclerosis múltiple en la población pediátrica. *ActaNeurolColomb*. 2007; 23:134-140.
28. Rivera VM. Decisión del tratamiento en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2003; 36:80-85.
29. Gutiérrez AM. Esclerosis múltiple: evidencias y controversias. *Rev CiencSalud*. 2006; 4(1):52-58.
30. Halliday AM, editor. *Evoked potentials in clinical testing*. 2. ed. London:Churchill Livingstone;1993.
31. Chiappa KH. Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *NeurolClin*. 1988;6:861-880
32. Anderson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, *et al*. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of múltiple sclerosis: a consensus report. *J NeurolNeurosurg Psychiatr*. 1994; 57:897-902.
33. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardi R, Borrás C, *et al*. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging

- criteria to predict conversion to CDMS. *MultScler.* 2001; 7:359-63.
34. Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. III. Valuation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977; 37:3-401.
  35. 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):865-70.
  36. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology.* 2003; 60:27-30.
  37. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Diaz-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.* 2002;21:702-706
  38. Rivera VM. Neuroimagen de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2001; 32(3):283-285.
  39. Arnold Del, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology.* 2002; 58 (8 suppl 4):S23-31.
  40. Nielsen JM, Korteweg T, Polman CH. Diagnosing MS: recent guidelines and future goals focusing on magnetic resonance imaging. *Int MS J.* 2007 Mar; 14(1):29-34.
  41. Zivadinov R, Cox JL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 79:449-74.
  42. Allison R, Millard J. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis *Ulster Med J.* 1954; 23 (suppl 2):5-92.
  43. Schumacher G, Beebe G, Kibler R, Kurland L, Kurtzke J, Mc Dowel F, *et al.* Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Aca Sci.* 1965;122: 552-568.
  44. McAlpine, Lumsden C, Acheson E, editors. *Multiple sclerosis: a reappraisal.* Baltimore:Williams and Wilkins;1972.
  45. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.*1983; 13:227-231.
  46. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, *et al.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected MS. *Neurology.*1988;38:1822-1825.
  47. Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, Campi A, Polman C, *et al.* Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite Multiple Sclerosis. *Brain.*1997; 120:2059-2069.
  48. Labauge P. Magnetic resonance findings in leucodystrophies and MS. *Int MS J.* 2009 Jun; 16(2):47-56.
  49. Sánchez JL. Diagnóstico en esclerosis múltiple: pasado y presente. *ActaNeurolColomb.* 2008; 24:81-90.
  50. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, HartungHP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50:121–127.
  51. Brex PA, Miszkiel KA, O’Riordan JI, Plant GT, Moseley IF, Thompson AJ, *et al.* assessing the risk of early MS in patients with clinically isolated syndromes: the role of follow-up MRI. *J NeurolNeurosurgPsychiatr.* 2001; 70:390–393.
  52. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54:1720–1725.
  53. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005; 58:840-846.