Marcadores biológicos de la evolución de la esclerosis múltiple

J. Bonaventura

Hospital Virgen de la Cinta. Tortosa (Tarragona).

Introducción

La descripción de marcadores de lesión cerebral ha abierto una nueva vía en la evaluación de las enfermedades neurológicas. En los últimos años y a través de técnicas inmunohistoquímicas o por radioinmunoanálisis se han localizado en estructuras específicas del sistema nervioso central (SNC) diferentes substancias proteicas o enzimáticas, determinándose su comportamiento en distintas afectaciones del SNC, tanto a nivel de dichos tejidos como a través de su liberación al líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre, intentando utilizarlos como marcadores de lesión cerebral.

En la actualidad podemos realizar la siguiente clasificación de las principales substancias localizadas específicamente en diferentes estructuras del SNC:

a) Marcadores de lesión de diferentes estructuras cerebrales. Mielina: proteína mielínica básica; apoproteína-proteolípido; 2'-3 nucleótido-ciclic-3' fosfodiesterasa; glucoproteína asociada a mielina. *Astrocitos:* proteína S-100; alfaenolasa. *Neurona:* gammaenolasa. *Mixto:* creatincinasa BB.

b) Marcadores de células en proliferación. No patológica: proteína ácida fibrilar glial; timidincinasa. *Tumoral:* marcadores tumorales específicos.

Realizamos la determinación y correlación clínica en pacientes con esclerosis múltiple (EM) con tres de estas enzimas estudiadas en el LCR: NSE, CKBB y PMB.

La enolasa neural específica (NSE) es una enzima que se ha aislado en las neuronas y células neuroendocrinas[1,2]. A nivel sérico se ha utilizado su determinación sobre todo para el diagnóstico y seguimiento ulterior de diversos tumores de estirpe neuroendocrina[3]. Su determinación en el LCR se considera que es útil como marcador de lesión neuronal, habiéndose observado niveles elevados en pacientes con accidente vascular cerebral, encefalitis, espondilopatía cervical[4], tumores metastásicos, y en menor frecuencia en crisis comiciales, EM y algunas demencias[5].

La creatincinasa BB (CKBB) se halla en el cerebro, habiéndose aislado tanto en las neuronas como en los astrocitos[6,7]. Asimismo se encuentra, aunque en menor proporción, en otros órganos como el útero, próstata, riñón, intestinos y pulmones[8], por lo que su determinación sérica puede hallarse elevada en múltiples y diferentes entidades clínicas. Se han detectado niveles elevados en el LCR de pacientes que han sufrido accidente vascular cerebral, traumatismo craneal, paro cardíaco y crisis convulsivas[9], considerándola como marcador de lesión aguda neuronal o astrocitaria.

La proteína mielínica básica (PMB) constituye el 30-50 % del total de las proteínas mielínicas del SNC y es uno de los antígenos específicos mejor caracterizados. La PMB se halla localizada exclusivamente en la mielina y su determinación en el LCR se ha hallado tanto en los pacientes con esclerosis múltiple en brote, como en otros procesos que producen una lesión aguda de la mielina; accidentes vasculares cerebrales[10], hidrocefalias[11], traumatismos craneales[12] y las intervenciones neuroquirúrgicas[13], considerándosela como un marcador inespecífico de lesión mielínica[14].

Pacientes y métodos

El grupo control incluye 59 casos, en los que se realizó la punción lumbar con extracción de LCR formando parte de la exploración diagnóstica y en los que posteriormente se demostró la ausencia de lesiones neurológicas. El grupo de EM incluye 85 pacientes, que se han dividido según los criterios de Rose en *segura, probable,* y *posible*. Por otro lado, y según los síntomas clínicos en el momento de la punción lumbar, se clasifican en: *brote, intercrisis* y *progresiva.* Las secuelas neurológicas se han de-

TABLA I
VALORES NORMALES DE NSE, CKBB Y PMB EN NUESTRA SERIE (n = 59)

	Media	*DE*	*Límite superior (media + 2 DE)*
NSE	7,80	3,87	15,54
CKBB	1,88	1,40	4,68
PMB	2,19	1,69	5,57

Todos los valores se expresan en ng/ml.

terminado por el test de Kurtzke. En los pacientes con brote se valoran la afección clínica aguda por el test de Toronto, los días desde el inicio de los síntomas, duración del brote y número de brotes.

La determinación de la NSE fue realizada mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo, utilizando material de Pharmacia, S.B.® (Uppsala, Suecia). El límite inferior de sensibilidad se estableció en 1,5 mg/ml. La determinación de la CKBB se realizó mediante material comercializado por The National Institute of Radioelements (Fleurus, Bélgica) con una técnica de radioinmunoanálisis por doble anticuerpo. El límite inferior de la sensibilidad se estableció en 1 ng/ml. La PMB fue determinada utilizando el material de Diagnostic Systems Laboratories Inc. (Webster, Texas). Este método de radioinmunoanálisis también de doble anticuerpo utiliza el fragmento B de la PMB que está formado por la región molecular comprendida entre los residuos 44-89 de la misma. El límite inferior de sensibilidad se estableció en 0,5 ng/ml.

Resultados

Mediante el estudio estadístico del grupo control, formado por 59 casos, hemos determinado en nuestra serie los valores normales de las tres variables consideradas (tabla I).

Grupo esclerosis múltiple

Correlación con diagnóstico clínico

Las tablas II-VI muestran los valores de las estadísticas de las variables consideradas: PMB, CKBB y NSE, según el diagnóstico clínico.

Diagnóstico precoz de la esclerosis múltiple

En 7 pacientes se comprobó un patrón de desmielinización y posteriormente presentaron nuevos brotes, cumpliendo en la actualidad los criterios de EM segura. En cuatro de ellos se realizó un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que no habían presentado ningún brote anteriormente.

Formas semiológicas de esclerosis múltiple

Cuatro pacientes de nuestra serie habían presentado semiología debida a hiperexcitabilidad

TABLA II
VALORES EN PACIENTES CON EM SEGURA EN BROTE (n = 34)

PMB	*CKBB*	*NSE*	*PMB/CKBB*
25,40 + 39,19 < 0,05	2,35 + 1,46 < 0,5	6,80 + 5,60 < 0,10	10,80 + 21,05 < 0,001

TABLA III
VALORES EN PACIENTES CON EM PROBABLE EN BROTE (n = 12)

PMB	*CKBB*	*NSE*	*PMB/CKBB*
10,15 + 11,02 < 0,001	1,76 + 0,58 NS	6,21 + 3,18 NS	8,03 + 7,20 < 0,001

TABLA IV
VALORES EN PACIENTES CON EM POSIBLE EN BROTE (n = 14)

PMB	*CKBB*	*NSE*	*PMB/CKBB*
9,85 + 9,08 < 0,001	2,58 + 1,40 < 0,2	5,39 + 3,20 NS	5,44 + 5,77 < 0,001

TABLA V
VALORES EN PACIENTES CON EM PROGRESIVA (n = 16)

PMB	*CKBB*	*NSE*	*PMB / CKBB*
3,70 + 1,50 NS	2,27 + 1,20 NS	5,62 + 2,15 NS	1,73 + 0,80 NS

TABLA VI
VALORES EN PACIENTES CON EM INTERCRÍTICA (n = 9)

PMB	*CKBB*	*NSE*	*PMB / CKBB*
2,20 + 0,60 NS	2,30 + 1,70 NS	5,42 + 2,40 NS	0,60 + 0,17 < 0,025

por fenómenos irritativos focales o alteración de la conducción. El análisis de sus resultados no demuestra niveles elevados de ninguno de los marcadores, hechos que concuerdan con la no existencia de desmielinización activa.

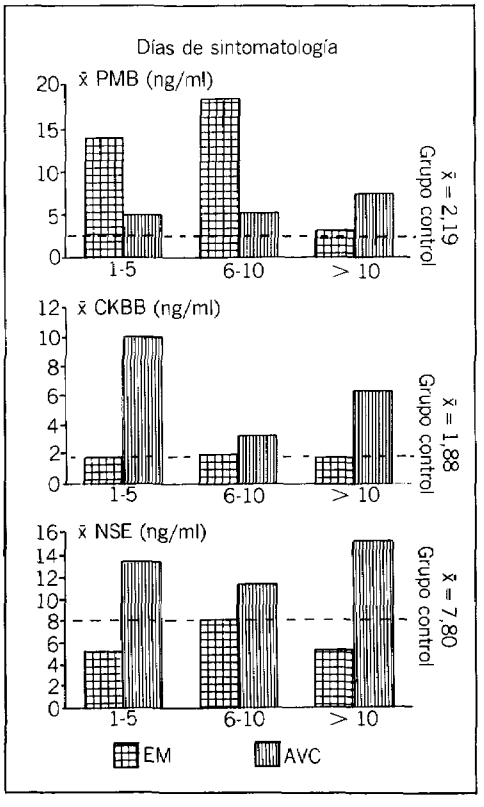

Fig. 1. Analisis de las medias (x̄) de las variables PMB, CKBB y NSE en relación a los días transcurridos tras la lesión en los grupos esclerosis múltiple (EM) y accidente vascular cerebral (AVC).

Correlación con los días de inicio clínico del brote

Se observó la existencia de diferencias en la determinación de estos marcadores en relación al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas dentro de esta entidad, y también en relación a otras entidades y a los distintos mecanismos fisiopatológicos. Así pues, mientras que en la EM se observaba únicamente un incremento importante de la PMB dentro de las dos primeras semanas, conservándose los otros marcadores dentro de los límites normales, en los pacientes con accidente vascular cerebral, estas enzimas variaban de forma completamente distinta en relación al tiempo de sintomatología y coincidiendo con el concepto de vulnerabilidad isquémica selectiva (fig. 1).

Correlación con el tiempo de evolución

La media del tiempo de evolución de la EM en brote es de 3,10 años con una DE de 6,40 años y un límite entre 0 y 27 años. No hay correlación significativa en relación al tiempo de evolución y los valores PMB (r=0,06), CKBB (r=0,07), NSE (r=0,06) ni el coeficiente PMB/CKBB (r=0,07).

Correlación con déficit clínicos

El valor medio de la escala de Toronto en estos pacientes es de 16,08, con una DE de 7,07 y un límite entre 33,5 y 2. No existe correlación significativa entre los resultados en esta escala y la PMB (r=0,15), CKBB (r=0,20), NSE (r=0,27) ni el coeficiente PMB/CKBB (r=0,07).

Correlación con la duración del brote

La media de duración es de 21,9 días con una DE de 14,4 días. El rango osciló entre 7 y 60

TABLA VII
DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE PMB EN EM EN BROTE

	N	*Resultados positivos*	*Media ± DE*	*Criterios de Rose*
Primer brote	29	19 (65,5 %)	11,67 ± 9,78	Deficiente / probable
N-exacerbación	25	22 (88,0 %)	13,75 ± 9,87	Deficiente
O-exacerbación	6	2 (33,3 %)	8,66 ± 7,27	Deficiente

días. No hay correlación entre PMB (r=0,06), CKBB (r=0,04), NSE (r=0,12) ni el coeficiente PMB/CKBB (r=0,05), con la duración del brote.

Correlación con las secuelas

Existe una relación significativa entre el valor de PMB y el valor de la escala de Kurtzke (r=0,38; p<0,05). No hay correlación con la CKBB (r=0,04), ni con la NSE (r=0,03). El coeficiente PMB/CKBB está también correlacionado con la presencia de secuelas (r=0,38).

Correlación con el número de brotes

No hay correlación con ninguno de los tres parámetros en estudio: PMB (r=0,20), CKBB (r=0,18), NSE (r=0,25) ni el coeficiente PMB/CKBB (r=0,19).

Discusión

El valor medio de la PMB de nuestros pacientes en brote ha sido significativamente superior tanto en relación al grupo control, como a los otros dos subgrupos que hemos considerado en la EM (intercrítica y progresiva), hallazgos observados con anterioridad[15-17]. Cuatro de nuestros pacientes en brote presentaron valores normales de la PMB, tal como veremos más adelante. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre los otros dos parámetros considerados y el grupo control, aunque, al igual que en otros estudios, se hallan ocasionales incrementos de las CK-BB[18], o de la NSE[5], atribuyéndolo a lesión astrocitaria o axonal secundaria a la reacción inflamatoria por contigüidad al área de desmielinización. A pesar de ello, el nivel de CKBB es siempre inferior al valor de PMB. De esta forma, el coeficiente PMB/CKBB es significativamente más elevado en los pacientes con EM brote que en el grupo control y el patrón de desmielinización aparece prácticamente en todos los pacientes de nuestra casuística.

Hemos hallado una correlación significativa entre el nivel de la PMB y el coeficiente PMB/CKBB con la escala de Kurtzke, en relación a la presencia de secuelas en la enfermedad, suponiendo la existencia de una mayor desmielinización en aquellos pacientes que sufren secuelas más severas y podemos sugerir que los valores crecientes de la PMB y del coeficiente se corresponden a pronósticos proporcionalmente más desfavorables del curso evolutivo global de la enfermedad[19].

Por otro lado, tal como ya hemos comentado con anterioridad, no encontramos relación entre ninguna de las tres variables con los años de sintomatología, número de brotes, nivel de gravedad clínica aguda, tiempo de duración del brote. Esta falta de correlación la justificaríamos dado que el brote de EM produce típicamente una afección multifocal, cuya clínica no depende de la intensidad de la desmielinización, sino de la topografía y multiplicidad de las zonas afectas, apareciendo algunas de ellas mudas clínicamente. En este sentido, Martin Mondiere et al[20] detectaron un incremento de PMB en LCR en pacientes en brote de EM y síntomas o signos no presentados previamente, sin embargo no encontraron valores aumentados de esta enzima en las exacerbaciones en que únicamente hay recurrencia de los viejos signos o síntomas, hallazgos confirmados también por nosotros[21] (tabla VII). Así pues, la comparación entre los valores de PMB con o sin nuevas exacerbaciones muestran diferencias significativas, que deben tenerse en cuenta para diseñar correctamente los protocolos clínicos de la EM. De tal forma que, aunque nuestra estadística no permita establecer conclusiones definitivas, dada la dificultad de disponer de enfermos seriados, nuestros datos permiten definir la existencia de una variabilidad de pacientes de EM, hecho coincidente con la clínica y la evolución, lo que dificulta los intentos de utilización de la PMB como criterio válido en la valoración del tratamiento, realizado por algunos autores[22].

En la serie de pacientes con EM progresiva no se evidencia un aumento significativo de nin-

guna de las tres variables, tal como estaba descrito con anterioridad[5,14,17,18]. Sin embargo, en tres de ellos se observa un incremento de la PMB por encima del límite superior del grupo control. De acuerdo con Biber[23], nosotros hallamos una relación entre valores más elevados de PMB y una rápida evolución de esta entidad, encontrando una correlación significativa entre la PMB y los años de evolución (de forma inversa) y, por otro lado, con la severidad clínica neurológica valorada por el test de Kurtzke (de forma directa). Como es obvio, estas formas rápidas presentarían una mayor desmielinización y podrían equivaler a la situación del brote.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pickel VM, Reis DJ, Marangos PJ, Zomzely-Neurath C. Immunocytochemical localization of nervous system specific protein (NSP-R) in rat brain. Brain Res 1975; 105: 184-188.
2. Schemechel D, Marangos PJ, Zis AP, Brightman M, Goodwin K. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. Science 1978; 199: 313-315.
3. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC. et al. Serum neuron-specific enolase. A marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. Lancet 1982; 1: 583-585.
4. Mokuno K, Kato K, Kawai K, et al. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. J Neurol Sci 1983; 60: 443-451.
5. Royds JA, Davies-Jones GB, Lewtas N, Timperley WR, Taylor CB. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 1.031-1.036.
6. Thompson RJ, Kynoch PAM, Sarjant J. Immunohistochemical localization of creatine kinase BB isoenzyme to astrocytes in human brain. Brain Res 1980; 201: 423-426.
7. Yoshimine T, Morimoto K, Homburger HA, Yanagihara T. Immunohistochemical localization of CKBB isoenzyme in human brain. Comparison with tubulin and astroprotein. Brain Res 1983; 265: 101-108.
8. Lang H. Introduction En: Lang H, ed. Creatin kinase isoenzyme. Pathophisiology and clinical application. Berlín, Springer Verlag, 1981; 1-9.
9. Pfeiffer FE, Homburger HA, Yanagihara T. Creatine kinase BB isoenzyme in cerebrospinal fluid in neurologic diseases. Measurement by radioimmunoassay. Arch Neurol 1983; 40: 169-172.
10. Strand T, Asplund K, Alling, C. et al. Brain specific myelin basic protein (MBP) in spinal fluid as a marker for damage in acute stroke. Stroke 1984; 15: 195-199.
11. Sutton LN, Wood JH, Brooks BR, Barrer SJ, Kline M, Cohen SR. Cerebrospinal fluid myelin basic protein in hydrocephalus. J Neurosurg 1983; 59: 467-470.
12. Mehra M, Linthicum DS. Double antibody RIA for myelin basic protein: significance in head injury. Clin Chem 1983; 29: 1.179.
13. Alling C, Karlsson B, Vallfors B. Increase in myelin basic protein in CSF after brain surgery. J Neurol 1980; 223: 225-230.
14. Cohen SR, Herndon RM, McKhann GM. Radioimmunoassay of myelin basic protein in spinal fluid. An index of active demyelination. New Engl J Med 1976; 295: 1.455-1.457.
15. Cohen SR, Brooks BR, Herndon RM. A diagnostic index of active demyelination. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid. Ann Neurol 1980; 8: 25-31.
16. Warren KG, Catz I. The relationship between levels of cerebrospinal fluid myelin basic protein and IgG measurements in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 1985; 17: 475-480.
17. Whitaker JN, Lisak RP, Bashir RM et al. Immunoreactive myelin basic protein in the cerebrospinal fluid in neurological disorders. Ann Neurol 1980; 7: 58-64.
18. Pfeiffer FE, Homburguer HA, Yanagihara T, Bahler C. Creatine kinase BB isoenzyme in cerebrospinal fluid measured by radioimmunoassay. Clin Chem 1981; 27: 1.053-1.056.
19. Matías-Guiu J, Sanz M, Gil J, Molins A, Bonaventura I, Capdevila A. Correlation of MRI with the clinical status of patients with multiple sclerosis. Neurology 1986; 36: 1.626.
20. Martin-Mondiere C, Jacque C, Delassalle A, Cesaro P, Caridaquis C, Degos JD. Cerebrospinal mielin basic protein in multiple sclerosis. Arch Neurol 1987; 44: 276-278.
21. Matías-Guiu J, Bonaventura I, Rubial A, Martínez-Vázquez JM. Identificación of two groups of MS exacerbations by the determination of cerebrospinal fluid myelin basic protein. Arch Neurol (en prensa).
22. Brooks BR, Jubelt B, Cohen S et al. Elevated CSF-MBP prior to steroid therapy does not affect the incidence of subclinical and clinical disease in relapsing-progressive and progressive multiple sclerosis patients. Neurology 1982; 32: 164.
23. Biber A, Englert D, Dommasch D, Hempel K, Myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. J Neurol 1981; 225: 231-236.

DISCUSIÓN

O. FERNÁNDEZ: La Dra. Bonaventura ha mostrado una correlación lineal entre los niveles de proteína básica de mielina y la escala de incapacidad de Kurtzke. Sin embargo, esto sólo se refería a pacientes con puntuaciones de incapacidad comprendidas entre 1 y 5, cuando en cualquier serie amplia cabría esperar que hubiera una proporción de pacientes con puntuaciones comprendidas entre 5 y 8 o 5 y 7. Mi pregunta es ¿cuál era el tiempo medio de evolución de los pacientes en los que se determinó la proteína básica de mielina?

I. BONAVENTURA: El tiempo de evolución era aproximadamente de 3,10 años con una desviación estándar de unos 6 años.

X. NAVARRO: De todas formas, la correlación entre proteína básica de mielina y escala de Kurtzke mostraba un coeficiente de aproximadamente 0,38. Además, la correlación de las restantes enzimas mostraba una gráfica también de alguna manera lineal. Con estos coeficientes es relativamente difícil afirmar que exista correspondencia con algunos de estos parámetros. En definitiva, la conclusión que saco de su exposición es que no existe una relación de la proteína básica de mielina clara con ninguno de los parámetros que habitualmente se utilizan para evaluar la esclerosis múltiple: duración, número de brotes, y posiblemente sea dudosa la relación con la escala de Kurtzke. Un aspecto interesante a tener en cuenta es que la proteína básica de mielina es probablemente el único parámetro que se ajusta al modelo de desmielinización y permite por tanto estudiar este fenómeno, como usted ha mostrado. Además, hay que tener en cuenta que un aspecto fundamental en el posible incremento de la proteína básica de mielina es la localización de las placas. Así, placas cercanas a los ventrículos van a producir aumentos muy marcados, mientras que enormes placas subcorticales no los van a producir. Otro aspecto a considerar es la posible correlación entre la proteína básica de mielina y las imágenes de resonancia magnética nuclear, un aspecto actualmente en fase de investigación.
Me gustaría preguntar si alguien de los presentes está intentando poner en marcha la determinación de proteína básica de mielina en orina. La técnica ha sido descrita en diversas publicaciones aparecidas en el curso de los últimos 2 años. Ello permite la recogida de muestras con mucha mayor frecuencia, sin la incomodidad de la punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR), y se ha demostrado que permite una evaluación de la agresividad o de la actividad de la enfermedad. Me atrevería incluso a sugerir a los grupos que aquí disponen de la técnica de determinación de proteína básica de mielina en LCR que intentarán la técnica en orina, especialmente para el seguimiento evolutivo del mismo paciente más que de distintos pacientes en diferentes momentos de la evolución.

E. TOLOSA: Me ha parecido entender que la Dra. Bonaventura afirmaba que hay 2 grupos de pacientes en fase de brote y que éstos pueden diferenciarse según el nivel de proteína de mielina básica en LCR ¿Puede darnos alguna interpretación de este hallazgo?

I. BONAVENTURA: Nosotros, de acuerdo con Martin Mondiere, lo interpretamos en base a los mecanismos fisiopatológicos, asociándolo respectivamente con la ausencia o presencia de una desmielinización aguda. Así, en los pacientes que presentan una exacerbación con signos o síntomas antiguos, no se detecta la proteína mielínica básica y esto nos indicaría que estas recurrencias responden más a fenómenos de bloqueo de la conducción en fibras ya desmielinizadas en previos ataques. Mientras que en los pacientes que presentan nuevos síntomas o signos, la proteína mielínica básica es elevada, asociándose con nueva desmielinización. Nuestros resultados así lo confirman.

J. MIRÓ JORNET: Desearía preguntar si los criterios de Kurtzke que se emplearon son los del año 1965 o los del 1983, ya que los primeros son criterios más sociológicos puesto que están valorados solamente sobre la capacidad de andar con un apoyo, dos apoyos, silla de ruedas, etc. Por el contrario, los criterios de Kurtzke de 1983 tienen una correlación clinicopatológica más precisa, ya que por ejemplo un paciente puede andar perfectamente y tener un Kurtzke de 4 o 5.

I. BONAVENTURA: Los pacientes se reclutaron aproximadamente en 5 años, se empezó en 1981 y se finalizó en 1986. Por tanto, se han utilizado los criterios de Kurzke del año 1965.

J. MIRÓ JORNET: Aunque la correlación es interesante, creo que hay que poner un interrogante, ya que la escala de incapacidad de Kurtzke de 1965 se basa como he dicho antes en un apoyo, dos apoyos, silla de ruedas o andar normal. En cuanto al comentario del Dr. Navarro sobre la determinación de proteína básica de mielina en orina, comparto su opinión de que puede ser extraordinariamente útil, siempre y cuando se confirme que realmente es un parámetro válido para medir la actividad de la enfermedad.
Otra puntualización que quería hacer es que en la literatura sobre esclerosis múltiple, la proteína básica de mielina se ha utilizado en muchos casos para confirmar el brote, no como criterio de definición.

A. GARCÍA MERINO: Creo que a todos los aquí presentes nos ha llamado bastante la atención la correlación con la escala de Kurtzke. La serie presentada por la Dra. Bonaventura estaba formada lógicamente por pacientes agudos, ya que es sabido que la proteína básica de mielina se aclara en muy pocos días, o sea a partir del séptimo día prácticamente retorna a los valores basales. Con respecto a la utilidad, en nuestro hospital llevamos ya varios años determinando la proteína básica de mielina en muchos enfermos con esclerosis múltiple y la impresión es un poco decepcionante. Hemos observado que el límite que se eleva está tan cercano a la inespecificidad o a la normalidad que realmente la utilidad de la determinación de proteína básica de mielina es cuestionable. En cuanto a las distintas localizaciones, hemos visto que, en general, la proteína básica de mielina se eleva tanto más cuanto más cercana está la lesión de la aguja que extrae el líquido, es decir en lesiones medulares el incremento de proteína básica de mielina es a veces bastante considerable, mucho más que en las localizaciones encefálicas. Por tanto, nuestra experiencia no es excesivamente favorable en cuanto a la utilidad que pueda tener la determinación de proteína básica de mielina desde el punto de vista discriminativo.

I. BONAVENTURA: Quisiera concretar algunos puntos. Lo que se ha comentado de la localización, nosotros intentamos también compararlo y no encontramos una asociación clara en absoluto ni con la localización ni con el tamaño de la lesión determinado por resonancia o TAC. En cuanto a las recaídas, quizá lo que debería tenerse en cuenta es si se trata de recaídas con nuevas exacerbaciones o no.

S. GIMÉNEZ ROLDÁN: Pienso que un error de partida en el uso de marcadores biológicos para la detección de brotes es asumir que todo nuevo brote es igual a un nuevo episodio de destrucción o de daño anatómico al sistema nervioso. Está por ver que un paciente, en el cual por neuroimágenes vemos múltiples placas de desmielinización pero en el que sucesivos brotes repiten monosintomáticamente las mismas manifestaciones, sufra en cada nueva recaída una lesión anatómica del sistema nervioso. Está por determinar también que la recuperación en cuestión de horas que a veces se experimenta en un brote dependa de remielinización. Es decir, probablemente muchos brotes no reflejan nuevas agresiones anatómicas al sistema nervioso, sino activación de procesos bloqueadores de la conducción, etc. De modo que esto nos lleva a asumir que vamos a encontrar siempre productos de desecho, cuando, en realidad y a veces nada se ha destruido.