



## *Fisiopatología de la esclerosis múltiple: características principales*

### *Pathophysiology of multiple sclerosis: main characteristics*

### *Fisiopatologia da esclerose múltipla: principais características*

Julio Alexander Vera-Vite <sup>I</sup>

[julio.vera01@cu.ucsg.edu.ec](mailto:julio.vera01@cu.ucsg.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0005-3137-0674>

Sebastián Baggini-García <sup>II</sup>

[sebastian.baggini@cu.ucsg.edu.ec](mailto:sebastian.baggini@cu.ucsg.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0001-9791-716X>

Frank Hernández-Hernández <sup>III</sup>

[frank.Hernandez@cu.ucsg.edu.ec](mailto:frank.Hernandez@cu.ucsg.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0009-1671-4044>

Mónica Mariel Torres-Villamar <sup>IV</sup>

[monica.torres01@cu.ucsg.edu.ec](mailto:monica.torres01@cu.ucsg.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0008-7725-5411>

**Correspondencia:** [julio.vera01@cu.ucsg.edu.ec](mailto:julio.vera01@cu.ucsg.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 30 de noviembre de 2023 \* **Aceptado:** 22 de diciembre de 2023 \* **Publicado:** 10 de enero de 2024

- I. Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador.
- III. Estudiante de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador.

## Resumen

La esclerosis múltiple, es una de las enfermedades más frecuentes que afectan al sistema nervioso, dentro de un amplio espectro de enfermedades que pueden llegar a afectar este sistema destaca la EM, la cual es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la desmielinización del axón, ocasionando así, una serie de situaciones que degeneran progresivamente las capacidades motoras del paciente, entre otras. el objetivo de esta investigación es conocer la fisiopatología de la esclerosis múltiple y sus principales características. Como metodología, se realizó la investigación mediante el enfoque bibliográfico, haciendo uso de Google Académico como principal buscador en la web, y realizando una revisión de las principales bases de datos como Elsevier, PubMed, Redalyc, Scielo. Como resultado destaca la importancia en el correcto diagnóstico del paciente, ya que de esto dependerá la correcta medicación a emplear y lograr aportar mejora en la calidad de vida del paciente que la padece.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple; Autoinmune; Desmielinización.

## Abstract

Multiple sclerosis is one of the most frequent diseases that affect the nervous system. Within a wide spectrum of diseases that can affect this system, MS stands out, which is an autoimmune disease that is characterized by demyelination of the axon, thus causing a series of situations that progressively degenerate the patient's motor abilities, among others. The objective of this research is to understand the pathophysiology of multiple sclerosis and its main characteristics. As a methodology, the research was carried out using a bibliographic approach, using Google Scholar as the main search engine on the web, and carrying out a review of the main databases such as Elsevier, PubMed, Redalyc, Scielo. As a result, the importance of correctly diagnosing the patient stands out, since the correct medication to be used will depend on this and achieve an improvement in the quality of life of the patient who suffers from it.

**Keywords:** Multiple sclerosis; Autoimmune; Demyelination.

## Resumo

A esclerose múltipla é uma das doenças mais frequentes que afetam o sistema nervoso. Dentro de um amplo espectro de doenças que podem afetar esse sistema, destaca-se a EM, que é uma doença autoimune que se caracteriza pela desmielinização do axônio, causando assim uma série de

situações que degeneram progressivamente as capacidades motoras do paciente, entre outras. O objetivo desta pesquisa é compreender a fisiopatologia da esclerose múltipla e suas principais características. Como metodologia, a pesquisa foi realizada utilizando uma abordagem bibliográfica, utilizando o Google Acadêmico como principal mecanismo de busca na web, e realizando uma revisão nas principais bases de dados como Elsevier, PubMed, Redalyc, Scielo. Com isso, destaca-se a importância de diagnosticar corretamente o paciente, pois disso dependerá a medicação correta a ser utilizada e conseguirá uma melhora na qualidade de vida do paciente que a sofre.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla; Autoimune; Desmielinização.

## Introducción

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso central, representan un alto porcentaje de las afecciones que causan más discapacidades en el mundo entero, tal es el caso de la esclerosis múltiple, la cual es una enfermedad que afecta a un considerable número de personas a nivel mundial, es una enfermedad propia del sistema nervioso, en la que la mielina que recubre los axones se pierde (Gómez y Navarro, 2020).

Por otro lado, Montero (2019) explica que la prevalencia de esta enfermedad ronda los 30 casos por cada 100.000 habitantes, luego, en orden descendente se tiene que la media en Europa esta por el orden de los 80 casos por 100.000 habitantes, seguidos del Mediterráneo Oriental (14,9), América (8,3), Pacífico Occidental (5), Suroeste- Asia (2,8) y África (0,3), de igual manera, la incidencia a el planeta es 2,5 casos por 100.000 habitantes siendo la media estimada de incidencia mayor en Europa (3,8 por 100.000) siguiéndole el Mediterráneo Oriental, las Américas y el Pacífico Occidental.

Esta es una enfermedad autoinmune, y aunque aún no se conoce la causa real, o al menos hasta la fecha no se tiene como causa probada, se presume que influyen factores como la genética, la predisposición por raza y género, y exposiciones a ciertas situaciones detonantes como infecciones, o algún factor externo.

Los pacientes por lo general presentan uno o varios síntomas consistentes con la enfermedad, por lo general es un adulto joven, que puede presentar una neuritis óptica, síndrome del tronco encefálico o de la medula espinal. Los síntomas pueden aparecer en horas y días para luego

prevaler durante semanas, momento en el cual el paciente debería tener algún tipo de diagnóstico que permita su tratamiento a tiempo (Guzmán et al., 2019).

En la siguiente investigación, se realiza una exposición de las principales generalidades de la esclerosis múltiple, sus síntomas, su diagnóstico y su tratamiento, considerando los diferentes tipos de manifestaciones de la enfermedad y su amplia gama de síntomas y tratamientos según sea el caso.

## **Método**

La investigación se realizó bajo un enfoque bibliográfico, Barraza (2019) afirma que este tipo de investigación se caracteriza por la utilización de fuentes secundarias de información, y cuyo objetivo principal es guiar la investigación hacia el análisis de la información que se presenta mediante relaciones entre las fuentes y los hechos que se están estudiando.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones de tipo científico que permitieran lograr una base de datos confiable sobre el tema, esto mediante la revisión de revistas científicas indexadas a las principales bases de datos como Elsevier, Redalyc, PubMed, Scielo, entre otras. mediante la utilización de Google Académico, se realizaron las principales búsquedas de material bibliográfico.

## **Resultados y Discusión**

Se puede decir, que el cuerpo humano es una máquina que goza de una arquitectura y configuración perfecta, resulta fascinante como cada órgano, cada vena, huesos y todos los elementos que lo componen se engranan y funcionan en completa sinergia de manera impresionante. Esto se debe a que está conformado por diferentes sistemas con acciones y funciones bien definidas, Quimís-Cantos et al. (2022) afirma que el cuerpo humano está formado por doscientos tipos distintos de células que provienen de una única célula, denominada célula huevo, que sufre división mitótica sucesiva formando células equivalentes y con la misma información genética, las cuales se especializan y posteriormente originan los tejidos, de igual manera expresa que el cuerpo está conformado por el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP).

En este sentido, Tortosa (2020) menciona que El sistema nervioso es una red compleja de estructuras especializadas (encéfalo, médula espinal y nervios) que tienen como misión controlar y regular el funcionamiento de los diversos órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación del organismo con el medio externo. De igual forma, el SNP se encuentra en su mayor

parte en el parte exterior de la cavidad craneana y del conducto raquídeo y que inerva las “estructuras corporales periféricas”. Este está formado por dos órganos: los ganglios nerviosos y los nervios (Quimís-Cantos et al., 2022).

De acuerdo a lo anteriormente descrito, se recalca la importancia que poseen estos dos sistemas dentro del desarrollo del cuerpo humano, si bien es cierto que otros sistemas que conforman el cuerpo, como el linfático, el sistema digestivo, el pulmonar, cardíaco, entre otros son indudablemente importantes, se resalta la gestión de control que ejercen los sistemas nervioso y periférico.

Ahora bien, el cuerpo humano lamentablemente no es invencible, posee una alta vulnerabilidad al ataque de patógenos que causan enfermedades que pueden llegar a ser mortales, por otro lado, los órganos pueden llegar a fallar por diversas razones (infecciones, virus, bacterias, problemas de tipo genéticos, entre otros). Al respecto de esto, Povedano et al. (2019) realiza una investigación en la cual, explica una de las enfermedades de tipo crónica que afecta al SNC y es el caso de la Esclerosis Múltiple, la cual es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) de carácter autoinmune que ocasiona desmielinización y daño axonal. El hallazgo patológico más característico es la presencia de múltiples placas de desmielinización que se distribuyen a lo largo de todo el neuroeje.

Por su parte, Piedrabuena (2020) expresa que la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, de origen autoinmune. La Esclerosis Múltiple puede afectar cualquier área del sistema nervioso central, aunque presenta predilección por nervio óptico, cerebelo y médula espinal. Igualmente, Guamán y Bustamante (2022) afirman que la esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que provoca daños sensoriales, físicos y psíquicos, produciendo diversas discapacidades. El origen de esta enfermedad data del siglo XIX, cuando los patólogos Robert Carswell y Jean Cruveilhier descubrieron las lesiones cerebrales en placas. En el año 1865, Jean-Martin Charcot, hizo la primera descripción oficial de la enfermedad, denominándose esclerosis en placas diseminada. En el año 1878 Edward Según introdujo el término esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica multifocal que asocia neurodegeneración. Está mediada por una respuesta autoinmune anómala en individuos genéticamente predispuestos, sobre quienes varios factores ambientales podrían influir en el desarrollo y la progresión de la enfermedad (Pérez et al., 2019).

En cuanto a la fisiopatología de la esclerosis múltiple, Levin (2023) se describe lo siguiente:

Existen áreas localizadas de desmielinización (placas), con destrucción de la oligodendroglia, inflamación perivascular y cambios químicos en los componentes lipídicos y proteicos de la mielina que forman las placas y sus inmediaciones. El daño axónico es común, y los cuerpos de las células neuronales también pueden morir o dañarse. En las placas aparece una gliosis fibrosa diseminada por todo el sistema nervioso central, básicamente en la sustancia blanca, que predominan en los cordones laterales y posteriores (sobre todo, en las regiones cervicales), los nervios ópticos y las zonas periventriculares. También están afectados los tractos en el mesencéfalo, la protuberancia y el cerebelo. Puede haber cambios en la sustancia gris del cerebro y la médula espinal, pero en un grado mucho menor (p.s/n).

Esta enfermedad presenta una serie de síntomas, que por lo general dependerán de la zona afectada por la demielinización. En este sentido, resalta lo que indica Arteaga et al. (2020) en cuanto a la clasificación de la sintomatología, la cual se describe a continuación:

1. Síntomas primarios: son aquellos que ocurren como consecuencia de la desmielinización aguda del sistema nervioso central como la ataxia, parestesias, fatiga, déficit cognitivo, disfunción vesical e intestinal, entre otros.
2. Síntomas secundarios: son los resultados (secuelas) de las alteraciones condicionadas por las lesiones primarias entre ellos dolor asociado a espasticidad, infecciones del tracto urinario como resultado de disfunción vesical, etc.
3. Síntomas terciarios: son aquellos como consecuencia de reacciones psicológicas a condiciones de tensión (problemas laborales, personales, o afectivos) asociado con una condición crónica de la enfermedad.

De igual manera, es importante mencionar los siguientes datos descritos por Guamán y Bustamante (2022):

- La esclerosis múltiple (EM) es una afección neurológica que afecta el cerebro y la médula espinal (el sistema nervioso central), los cuales controlan todas las funciones corporales.
- Esta afección daña la vaina que protege los nervios (mielina). La mielina aísla los nervios y actúa como el revestimiento de un cable eléctrico. La pérdida de mielina (desmielinización) va acompañada de una alteración de la capacidad de los nervios para conducir los impulsos eléctricos hacia y desde el cerebro. Esto provoca una serie de síntomas de EM, entre ellos, visión borrosa, debilidad en los miembros, sensación de hormigueo, mareos y fatiga.

- Los síntomas de la EM son variables en cada persona. En algunas personas, la EM se caracteriza por períodos de recaída y remisión, mientras que en otras manifiesta un patrón progresivo.

Ahora bien, resulta necesario conocer los diferentes criterios disponibles para lograr realizar un correcto diagnóstico que permita realizar un correcto tratamiento y terapias asociadas a esta enfermedad, por lo que a continuación se mencionan los criterios establecidos de Mc Donald.

**Tabla 1**

*Criterios de McDonald 2001*

<b>Clínico (recaída o brotes)</b>	<b>Lesiones en la RMN</b>	<b>Requisitos Adicionales</b>
<i>2 o más ataques</i>	1	Ninguno, la evidencia clínica es suficiente
<i>2 o más ataques</i>	2 o más lesiones	DIS demostrada por: 1 Lesión nueva captadora de contraste o 2 o más lesiones en la RMN consistente en EM (9 lesiones en T2 en la RMN; por lo menos 3 periventriculares, 1 yuxtacortical, 1 infratentorial, o medula espinal a los 3 meses. O espera de otro ataque clínico
<i>1</i>	1	DIT demostrada por la RMN o un segundo ataque clínico
<i>1</i>	1	DIS demostrada por la RMN o consistente con la EM a los 3 meses más LCR positivo, y DIT demostrada en la RMN o un segundo ataque clínico
<i>Progresión de discapacidad</i>	1	Progresión continua y DIT por 1 año. DIS por RMN es 9 o más lesiones cerebrales en T2 ó 2 o más lesiones o



medulares o 4 a 8 lesiones cerebrales por RMN o PEL positiva con menos de 4 lesiones cerebrales mas una lesión celular

Fuente.(Rojas et al., 2019).

Estos criterios han sido revisados y modificados, tal como se puede observar en las siguientes imágenes.

### Figura 1

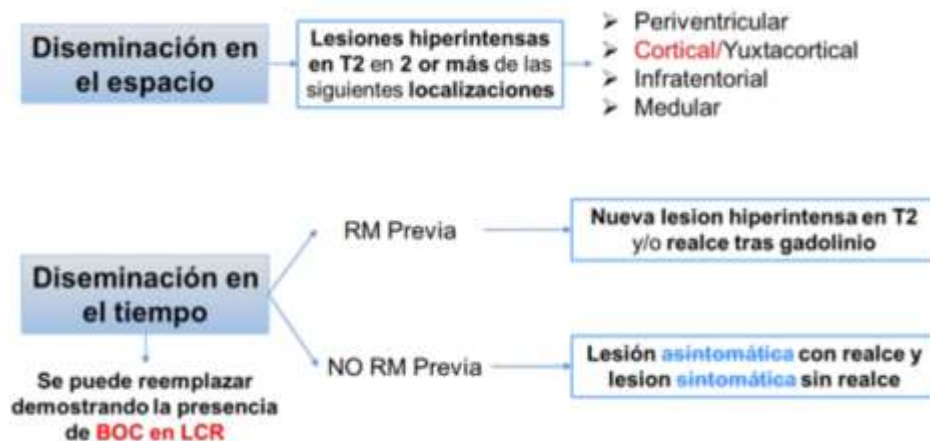
*Criterios diagnósticos de Mc Donald de 2010 (RM)*



Fuente: (Paternain et al., 2021).

### Figura 2

*Criterios diagnóstico de McDonald de 2017 (RM)*





Fuente: (Paternain et al., 2021).

Sin embargo, estos criterios se han actualizado y agregado nuevos, en función de los nuevos estudios y hallazgos con respecto a la sintomatología y afecciones, a continuación se describen los nuevos criterios en la tabla siguiente.

**Tabla 2**

*Nuevos criterios diagnósticos de esclerosis múltiple.*

Consideraciones para evitar errores de diagnóstico	Principales incorporaciones	Propuestas clave que requieren más evidencia	Futuras áreas de investigación
Realizar RM medular o examen del líquido cefalorraquídeo ante:  – Insuficiente evidencia clínica y radiológica que apoye el diagnóstico de EM  – En presentaciones atípicas de EM, como el síndrome radiológico aislado  – En formas atípicas de presentación clínica  – En poblaciones con baja prevalencia e incidencia de la enfermedad	Si un paciente con síndrome clínico aislado típico y criterios por RM o clínica de DIS tiene bandas oligoclonales, cumple el criterio de DIT y, por tanto, puede ser diagnosticado de EM  Las lesiones sintomáticas y asintomáticas deben considerarse en la valoración de criterios de DIS y DIT por RM. En los criterios de 2010, las lesiones sintomáticas no se tenían en cuenta cuando un paciente presentaba un brote de tronco o de médula espinal  A diferencia de los criterios de 2010, las lesiones corticales deben tenerse en cuenta junto con las lesiones yuxtacorticales para cumplir la DIS por RM  Los criterios diagnósticos de EM primaria progresiva no varían respecto al 2010, si bien las lesiones sintomáticas + asintomáticas y corticales + yuxtacorticales se pueden tener en cuenta para el diagnóstico  El diagnóstico del fenotipo clínico de la enfermedad, según los criterios de Lublin de 2014, debería reevaluarse basándose en nueva información a medida que el paciente va evolucionando	Valor o relevancia del recuento de más de una lesión periventricular (p. ej., tres)  Papel de la afectación del nervio óptico  Manejo de las presentaciones atípicas, como el síndrome radiológico aislado y las lesiones inflamatorias solitarias	Validación de los criterios de McDonald de 2017 en diversas poblaciones  Validación de los criterios MAGNIMS de 2016  Diferentes características de RM  Utilidad de los anticuerpos anti-MOG  Utilidad de los potenciales evocados  Biomarcadores diagnósticos (no de imagen)

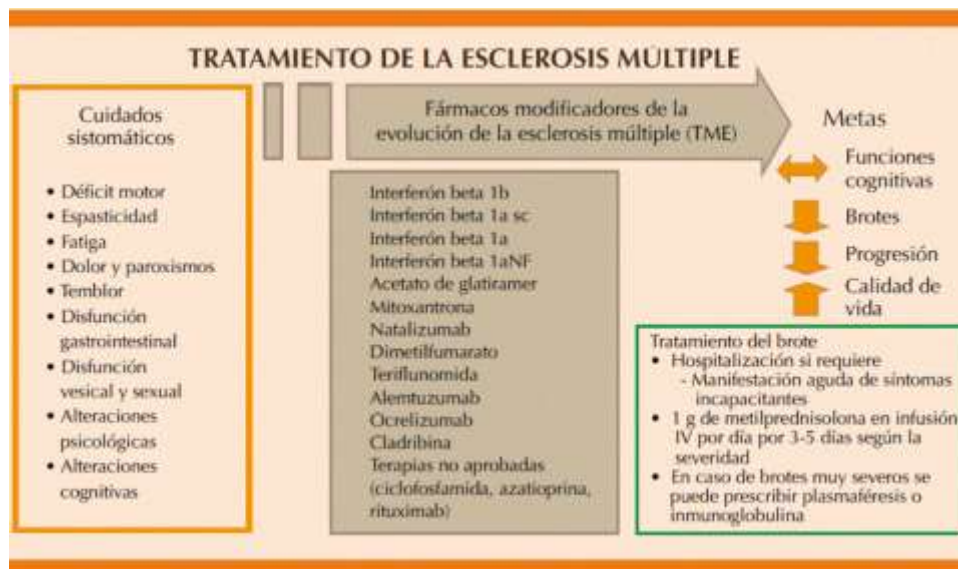
DIS: diseminación en el espacio; DIT: diseminación en el tiempo; EM: esclerosis múltiple; MOG: glucoproteína de mielina de oligodendrocitos; RM: resonancia magnética.

Fuente: (Fernández et al., 2018).

Los tratamientos para este tipo de enfermedad neurodegenerativa son complejos, y van a depender de la situación en que se encuentre el paciente, si es un brote o recaída o si se encuentra en una fase de transformación de la enfermedad, sobre esto Aguilar et al. (2019) mencionan en la siguiente figura el tratamiento recomendable.

**Figura 3**

*Tratamiento de la esclerosis múltiple*



Fuente: (Aguilar et al., 2019)

## Conclusiones

La esclerosis múltiple es una enfermedad que ataca a adultos jóvenes y presenta una variedad de síntomas que incluyen inflamaciones peri vasculares, alteraciones en los componentes lipídicos y proteicos de la mielina y daño axónico. Se caracteriza por presentar focos de desmielinización en el encéfalo y la medula espinal.

Presenta igualmente una variedad de síntomas que por lo general van disminuyendo las capacidades motoras de los pacientes que la padecen, disminuyendo así la calidad de vida. Aun no se conoce con certeza cuál es la causa, pero se cree que existe una predisposición genética, exposición a algún tipo de virus que pueda acelerar y exacerbar los síntomas y favorecer el desarrollo de la enfermedad.

Los tratamientos dependerán de las zonas afectadas y del grado de afectación de los síntomas, pero se puede decir que se usan los corticoides y los inmunomoduladores que previenen recaídas a futuro. Sin duda alguna representa un reto a la medicina lograr al menos frenar el avance de esta enfermedad.

## Referencias

Piedrabuena, R. (2020). Esclerosis Múltiple: Una visión integral. Grupo de Publicaciones Colaborativas. Recuperado el 20 de Diciembre de 2023, de

<https://sinapsislapampa.com/wp-content/uploads/2021/04/Esclerosis-multiple.-una-vision-integral.pdf>

Quimís-Cantos, Y., Holguín-Baque, M. F., Zamora-Llanos, L. F., & Reyes-García, N. S. (14 de Febrero de 2022). Características, clasificación y funciones principales de los tejidos básicos humanos. *Dominio de las Ciencias*, 8(1), 517-529.

doi:<http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i1.2588>

Aguilar-Juárez, P. A., Castillo-Lara, R. A., Ceballos-Godina, M., Colorado-Ochoa, H. J., Espinosa-Zacarías, J. P., Flores-Ramírez, F. G., . . . Vega-Gaxiola, S. B. (2019). Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Medicina Interna de Mexico*, 35(5), 732-771.

doi:<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284>

Arteaga, A., Cortés, E. A., Castro, J. F., & Gutiérrez, J. A. (2 de Marzo de 2020). Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(2). Recuperado el 21 de Diciembre de 2023, de

<https://www.redalyc.org/journal/559/55969799001/55969799001.pdf>

Barraza, C. (2019). Manual para la Presentación de Referencias Bibliográficas de Documentos Impresos y Electrónicos. Utemvirtual. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023, de

[https://www.utemvirtual.cl/manual\\_referencias.pdf](https://www.utemvirtual.cl/manual_referencias.pdf)

Fernández, O., Tintoré, M., Saiz, A., Calles, C., Comabella, M., Ramió Torrentá, L., . . .

Rodríguez Antigüedad, A. (1 de Julio de 2018). Revisión de las novedades del Congreso ECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunión Post-ECTRIMS (I). *Neurología*, 67(1), 15-27. doi:<https://doi.org/10.33588/rn.6701.2018192>

Gómez, M., & Navarro, S. (Abril de 2020). La esclerosis múltiple: Concepto, Historia e implicaciones en la escuela. *Revista sobre la infancia y la adolescencia*, 1-16.

doi:<https://doi.org/10.4995/reinad.2020.11870>

Guamán, L., & Bustamante, E. (22 de Diciembre de 2022). Generalidades de la Esclerosis Múltiple. *Revista Eidea 4.0 Multidisciplinar*, 4(13), 81-91.

doi:<https://doi.org/10.53734/mj.vol4.id252>

Guzmán, N., González, Y., Montero, J., Salazar, F., Blanco, L., Francis, P., & González, Y. (21 de Diciembre de 2019). Esclerosis múltiple multifocal remitente-recurrente. A propósito

- de un caso. Vitae. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023, de [https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_6075.pdf](https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_6075.pdf)
- Levin , M. (2023). Esclerosis múltiple (EM). Manual MSD. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023, de [https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-desmielinizantes/esclerosis-m%C3%BAltiple-em#v1045070\\_es](https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-desmielinizantes/esclerosis-m%C3%BAltiple-em#v1045070_es)
- Montero, B. (2019). Esclerosis Múltiple. Sevilla: Trabajo Fin de Grado de la Universidad de Sevilla. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023, de <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92266/MONTERO%20SALGADO%2C%20BEGO%C3%91A.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Paternain, A., Malmierca, P., Soriano, I., Igual, A. C., Domínguez, P., & García, M. R. (2021). El papel del radiólogo en la esclerosis múltiple. Revisión de los nuevos criterios diagnósticos de McDonald. SERAM. Recuperado el 22 de Diciembre de 2023, de <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4456/2922>
- Pérez, N., Fernández, E., & Pérez Sempere, A. (1 de Julio de 2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Neurología, 69(1), 32-38. doi:<https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
- Povedano, M., Carvalho, G., Sánchez, I., Romero Delgado, F., & Yusta Izquierdo , A. (Mayo de 2019). Esclerosis múltiple. Medicina, 12(78), 4587-4597. doi:<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.010>
- Rojas, E., Alva, C., & Montalvan, V. (2019). Cambios clínicos de la esclerosis múltiple según modificación de los criterios de McDonald. Hospital Almenara, 2001-2015. Anales de la Facultad de Medicina, 80(1). doi:<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v80i1.15867>
- Tortosa, A. (2020). Sistema Nervioso: Anatomía. Enfermera Virtual. Recuperado el 20 de Diciembre de 2023, de <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492>