



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
DELEGACIÓN 2 NORTE DEL D.F.  
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**



TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRÍA MÉDICA**

**ESCLEROSIS MULTIPLE EN NIÑOS MEXICANOS:  
SENSIBILIDAD DE TRES DIFERENTES CRITERIOS  
RADIOLOGICOS**

ASESOR DE TESIS E INVESTIGADOR RESPONSABLE:  
MC Dra. Justina Sosa Maldonado

PRESENTA:

Dra. Karen Verónica Ordaz López

JACARANDAS ESQUINA CON VALLEJO COLONIA LA RAZA, MEXICO D.F. AGOSTO 2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
**Directora de Educación e investigación en Salud**  
**U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**MC Dra. Justina Sosa Maldonado**  
**Exjefe del servicio de Neurología Pediátrica**  
**U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Karen Verónica Ordaz López**  
**Médico residente de 4º año de la especialidad**  
**en Pediatría Médica**  
**U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

**TESIS DE POSGRADO:**

**ESCLEROSIS MULTIPLE EN NIÑOS MEXICANOS: SENSIBILIDAD DE TRES  
DIFERENTES CRITERIOS RADIOLOGICOS**

**TUTOR:**

MC Dra. Justina Sosa Maldonado  
Exjefe del Servicio de Neurología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”  
La Raza, México D.F. UMAE

**COLABORADORES**

Dra. Flora Cebada López  
Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”  
La Raza, México D.F. UMAE

Dr. Jorge Jesús Rueda Velázquez  
Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”  
La Raza, México D.F. UMAE

Dra. Karen Verónica Ordaz López  
Residente de 4º. Año de pediatría médica  
Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”  
La Raza, México D.F. UMAE

**Colaboradora Especial:** Dra. Verónica Sánchez López  
Residente de 3er año de Radiología e Imagen  
Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”  
La Raza, México D.F. UMAE

# 1. RESUMEN

**TITULO:** Esclerosis múltiple en niños mexicanos: sensibilidad de tres diferentes criterios radiológicos.

**JUSTIFICACIÓN:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria poco frecuente en la edad pediátrica (0.2 al 0.7% ) incapacitante y crónica degenerativa con gran repercusión en la vida cotidiana de los pacientes. Su diagnóstico clínico es difícil por lo que es indispensable el apoyo de radiodiagnóstico específicamente con resonancia magnética nuclear; existen criterios radiológicos en adultos con sensibilidad y especificidad ya establecidos previamente. Sin embargo, consideramos que por las características de la mielinización en el niño estos criterios deben ser diferentes en su sensibilidad. Considerando que nuestro hospital cuenta con población pediátrica con esta patología; los casos clínicamente definidos basados en criterios de Poser, obtenidos en los últimos 10 años nos permitirán determinar la sensibilidad de la prueba.

**OBJETIVO:** Determinar la sensibilidad de los criterios radiológicos de Fazekas, Paty y Mc Donald para el diagnóstico de EM en población pediátrica, considerando como estándar de oro para el diagnóstico los criterios de Poser y cols. para EM clínicamente definida.

**HIPÓTESIS:** La sensibilidad de la REM para pacientes pediátricos con EM clínicamente definida que cumplen los criterios radiológicos de Paty, Fazekas y Mc Donald es menor a la de población adulta.

**IDENTIFICACION DE VARIABLES:** Sensibilidad.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Prueba diagnóstica.

**CALCULO DE LA MUESTRA:** Se calcularon 36 pacientes para cada grupo ( enfermos y sanos).

**METODOLOGIA:** Se incluirán los pacientes diagnosticados enviados como probable esclerosis múltiple y descartados para esta patología así como los estudios de RM de pacientes que cumplan los criterios de EM de acuerdo a los criterios de Poser y cols. a partir de un segundo ataque de la enfermedad. El periodo de recopilación de información de enero de 2000 a enero de 2009.

Dos residentes de tercer año de radiología cegado para el diagnóstico y el número de brote de la enfermedad revisarán las imágenes de RM que cumplan los criterios de inclusión, indicaran el número, tamaño y localización de las lesiones así como el reforzamiento con la aplicación de Gadolinio. Una vez evaluados el 50% de los estudios se obtendrá la concordancia Kappa interobservador y esos mismos estudios serán reevaluados para obtener la concordancia intraobservador. De acuerdo a estos resultados se clasificará aplicando los criterios radiológicos reportados por Paty y cols., Fazekas y cols. y Mc Donald y cols. 2001

Una vez llenadas las hojas de recolección de datos se realizaran los procedimientos estadísticos descriptivos presentado los resultados en forma de tabla 2 x 2. Se determinará la sensibilidad y especificidad para cada criterio y se comparará con los resultados reportados a nivel internacional en adultos.

**RESULTADOS:** Se encontró que los criterios radiológicos de Paty y cols tuvieron una sensibilidad del 76%, los de Fazekas y cols del 88% y los de Mc Donald y cols del 64%. Siendo más sensibles los criterios de Fazekas y cols concordando con los resultados publicados por Han y cols.

**CONCLUSIONES:** Encontramos mayor sensibilidad con los criterios de Fazekas y Paty especialmente en niños pequeños. Sin embargo, aun hace falta estudios para determinar criterios más específicos para nuestra población como lo señalan Callen y cols.

## 2. ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Índice.....	5
3. Antecedentes científicos.....	6
4. Justificación.....	12
5. Objetivo.....	13
6. Pregunta.....	14
7. Hipótesis de trabajo.....	14
8. Hipótesis nula.....	14
9. Material y métodos.....	15
10. Universo de trabajo.....	15
11. Criterios de selección.....	15
12. Descripción de las variables del estudio.....	16
13. Análisis estadístico.....	17
14. Cálculo del tamaño de la muestra.....	17
15. Descripción general del estudio.....	18
16. Consideraciones bioéticas.....	19
17. Recursos y factibilidad.....	20
18. Recursos físicos y materiales.....	20
19. Factibilidad.....	20
20. Resultados.....	21
21. Discusión.....	23
22. Conclusiones .....	24
23. Anexos .....	25
24. Bibliografía.....	29

### 3. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria cuya etapa clínica se presenta principalmente entre los 20 a 40 años. Del total de casos detectados, 3 a 5% ocurren en menores de 15 años. La presentación de la EM en niños menores de 10 años se considera excepcional y su incidencia se reporta entre el 0.2% y el 0.7% del total de los casos. Predomina en mujeres con una relación M/H de 3:1 en niños y de 2:1 en la población general <sup>1</sup>. El predominio mujeres/hombres en la edad pediátrica varía de acuerdo a los subgrupos de edad de presentación. La tasa más baja se reporta en el grupo de menores de 24 meses (0.6), le continúan los pacientes de los 6 a 15 años (2.2-3.0) y por ultimo con el mayor predominio del sexo femenino fue la presentada entre los 13 (3.5) y 14 años (7.67). Esta variación entre las tasas de presentación puede ser debido a la ausencia de los efectos tempranos de las hormonas sexuales en tejidos predispuestos (p ej. SNC, médula ósea, etc.) y puede apoyar la teoría de que los cambios hormonales relacionados a la pubertad, especialmente las hormonas sexuales femeninas pueden jugar un papel importante en la presentación de la esclerosis múltiple <sup>2</sup>.

En un estudio hecho recientemente la tasa de incidencia de EM fue de 3.6 casos por 100,000 personas-año en mujeres y 2.0 personas-año en hombres a nivel mundial. Las mayores latitudes fueron asociadas con más alta incidencia de EM. Aunque este gradiente de latitud fue decreciendo después de 1980 aparentemente debido al incremento de la incidencia de la EM en las latitudes más bajas. La tasa de incidencia en EM mujer-hombre ha aumentado a través del tiempo de una tasa estimada del 1.4 en 1995 hasta 2.3 en el 2000. Se encontró también una asociación entre el año del estudio y la razón del sexo: por cada período de 5 años la relación de incidencia mujer-hombre aumentó hasta en un 6%<sup>3</sup>. Por otro lado, a nivel étnico, la EM ocurre más comúnmente en individuos de ascendencia de Europa del Este y en ciertos grupos étnicos y raciales, como los esquimales, los nativos norteamericanos y africanos.

La susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad ha sido asociada con factores genéticos particulares, como el HLA-DR2, interleucina 1 y receptor de interleucina 1 para genes antagonistas, gen receptor de Fc de inmunoglobulina y gen de apolipoproteína E.

La causa de EM y su patogénesis es aún incierta, se ha postulado dos teorías, una de tipo postinfeccioso (viral) y la otra de tipo inmunológico, aunque recientemente se ha propuesto que la EM es una enfermedad genéticamente determinada, caracterizada por degeneración neuronal metabólicamente dependiente<sup>4</sup>. Estudios recientes han determinado

---

<sup>1</sup> Morales Mora G, et al. Esclerósis. *Med Sur* 2004; 11 :128-132

<sup>2</sup> Rugieri et al. MS in children under 10 years of age. *Neuro Sci* 2004; 25: S326-S335.

<sup>3</sup> Alonso A, et al. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:127-135.

<sup>4</sup> Lyncet-Mejorado D, et al. Esclerosis múltiple en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63 (1): 40-46.

que no existe relación con varicela, parotiditis, rubeola, B. pertusis o escarlatina en la niñez, así como tampoco al lugar que ocupa en el número de nacimientos o la clase social<sup>5</sup>. Sin embargo, otro estudio refiere encontrar evidencia serológica para infección por el virus de Ebstein Barr estando presente en el 83% de pacientes pediátricos con EM comparados con 42% de pacientes control sanos sugiriendo estos resultados una asociación entre el virus de Ebstein Barr y EM pediátrica ( $p < 0.001$ )<sup>6</sup>.

El curso de la EM es altamente variable. Sin embargo, cuatro tipos principales se han reconocido. Estos incluyen los siguientes: (a) recurrente-remitente (EMRR), la cual se caracteriza por ataques agudos claramente definidos seguidos de recuperación total o recuperación parcial al nivel preexistente de invalidez, y por falta de progresión en los periodos intercríticos; (b) primariamente progresiva (EMPP), la cual se caracteriza por progresión de la enfermedad desde su inicio, con o sin mesetas ocasionales o con mejorías menores temporales; (c) secundariamente progresiva (EMSP), la cual ocurre después de la fase recurrente remitente y se caracteriza por progresión de la enfermedad con o sin recurrencias ocasionales, remisiones menores y mesetas; y (d) recurrente progresiva (EMRP), la cual se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio marcada por relapsos agudos que son seguidos de recuperación completa o parcial al nivel previo de discapacidad.

Los recientes estudios indican que cerca del 98% de los pacientes con EM de instalación pediátrica, que es la población objeto de este estudio, experimentan un curso remitente-recurrente. La apariencia de la RM en la niñez de este tipo de EM es típicamente una de múltiples lesiones en la sustancia blanca. No hay publicaciones que detallen los hallazgos de la, extremadamente rara en niños, EM progresiva primaria<sup>7</sup>.

Ya que las lesiones en EM pueden ocurrir en diferentes partes del SNC, pueden causar una gran variedad de síntomas y signos. Se han descrito una gran lista de signos y síntomas en la EM de instalación en la edad adulta de acuerdo a lo observado en las clínicas de EM de la Universidad de Columbia Británica y de Ontario Canadá. La lista de los síntomas y signos observados al inicio de la enfermedad incluyen los mencionados en la **tabla 1**.

La expresión clínica de la EM antes de la edad adulta ocurre predominantemente después de una fase subclínica como actualmente indican hallazgos en la RM. El primer indicio en un niño en la edad escolar puede estar asociado con presentaciones clínicas inusuales, algunas de ellas raras o incluso bizarras. Una es la encefalomiелitis aguda con cambios en el estado mental que van de la confusión al coma, crisis convulsivas y anomalías en la vía piramidal. En niños muy pequeños puede manifestarse como una enfermedad rápidamente desmielinizante que puede ser fatal o que, en su mayoría, está universalmente asociada con defectos psicomotores severos permanentes en quienes sobreviven.

---

<sup>5</sup> Bager P, et al. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 2491-2497

<sup>6</sup> Alotaibi S et al. Ebstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1895-1897

<sup>7</sup> Banwell B., et al. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl2): S46-S53

Entre la mayoría de los signos iniciales de EM predomina la ataxia (>60%) en el grupo de los escolares. La frecuencia de la ataxia es mayor en niñas que en niños. Signos motores (piramidales) puros predominan en el grupo de niños quienes debutaron antes de los 24 meses de edad. Son raros en este grupo de edad fenómenos paroxísticos transitorios como el signo de Lhermitte, el fenómeno de Uhthoff u otras sensaciones espontáneas. La neuritis óptica es casi 2 veces más frecuente cuando consideramos solo los síntomas en episodios después del primer ataque, sugiriendo que la afectación al trayecto óptico se vuelve más común con la edad. La frecuencia de las crisis convulsivas es mayor en los escolares que en adolescentes (>20%). El 27% de los niños menores de 6 años con crisis convulsivas tuvieron un curso más agresivo y murieron.

El diagnóstico, por lo referido anteriormente, es difícil y por este motivo se realizaron varios estudios y revisiones. Uno de los primeros fue el realizado por Poser y cols.<sup>8</sup> quien clasifica la EM en: EM clínicamente definida, EM definida apoyada por laboratorio, EM clínicamente sospechosa y EM sospechosa apoyada por laboratorio. Es importante, para entender la clasificación de Poser los términos que utilizaremos de aquí en adelante como *ataque* y *evidencia clínica de lesión* en EM.

Se define ataque como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica sin o con confirmación objetiva con duración por lo menos de 24 hrs. Evidencia de una lesión clínica se define como los signos de una disfunción neurológica demostrable por un examen neurológico. Estos signos neurológicos son aceptables aun si no se presentan más con la condición de haber sido recabados y registrados por un examinador competente.

En este estudio la EM clínicamente definida se refiere a aquella en la que 1) se presentan 2 ataques y evidencia clínica de 2 lesiones separadas o 2) Dos ataques con evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada. Los 2 ataques deben involucrar diferentes partes de SNC y haber una diferencia de tiempo entre ellos de por lo menos un mes y debe durar cada uno al menos 24 hrs. **Tabla 2**. Al momento de hacer el estudio Poser y cols la RM aun se encontraba en proceso de validación por lo cual no era esencial para el diagnóstico.

Sin embargo, la resonancia magnética (RM) es actualmente una herramienta fundamental para el diagnóstico de EM. La RM es exquisitamente sensible a las lesiones de la sustancia blanca tan características de la EM. El patrón y apariencia de las lesiones en la RM en EM, así como su capacidad para la detección de la evolución a nuevas lesiones han llevado a la creación de nuevos criterios diagnósticos que incorporan esta herramienta en su algoritmo detallando los hallazgos en la RM.

---

<sup>8</sup> Poser CM, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231

El primer estudio realizado por Paty y cols.<sup>9</sup> compara la capacidad diagnóstica de la RM con la tomografía axial computada, los potenciales evocados y el análisis de bandas oligoclonales presentes en el líquido cefalorraquídeo en 200 pacientes con un rango de edad entre 12-74 años, la mayoría de ellos adultos, con sospecha de EM. Los resultados de este estudio arrojaron que alrededor del 95% de los pacientes con EM clínicamente definida tenían anomalías en la RM. Se concluyó que los criterios para sospechar EM en la RM eran: 1) Cuatro o más lesiones hiperdensas en T2 ; o 2) Tres lesiones, una periventricular. **Tabla 3**

Posteriormente, Fazekas y cols.<sup>10</sup> quisieron demostrar que los cambios encontrados en la sustancia blanca no eran secundarios a la edad comparando sujetos normales con sujetos con EM encontrando criterios con igual sensibilidad que los de Paty y cols. (96%) y mayor especificidad para la muestra estudiada (100%). De sus hallazgos se desprenden los siguientes criterios: Tres o más lesiones con que sean 1) Mayor o igual a 6 mm; o 2) infratentorial; o 3) colindante a los cuerpos de los ventrículos laterales. **Tabla 3.** Sin embargo, la población comparada en su mayoría fueron adultos mayores de 30 años.

Como ningún hallazgo clínico por si solo o prueba diagnóstica es suficiente para el diagnóstico de EM, en Julio del 2000, el Panel Internacional para el Diagnóstico de EM convenido en Londres, Inglaterra integró a estos criterios una combinación de estudios clínicos y paraclínicos entre los cuales destaca como principal herramienta la RM dada su sensibilidad única a los cambios patológicos. Esta revisión refiere que las lesiones en el cerebro detectadas por la RM, pueden proveer evidencia de diseminación de las mismas tanto en tiempo como en espacio. De la revisión se concluyen estos criterios en la RM: Al menos 3 de 4 de los siguientes hallazgos 1) reforzamiento de una lesión con gadolinio o 9 lesiones hiperdensas en T2 si las lesiones reforzadas con gadolinio no están presentes; 2) Al menos una lesión infratentorial; 3) al menos una lesión yuxtacortical; 4) el menos 3 lesiones periventriculares. Estos criterios diagnósticos proveen un grado aceptable de sensibilidad mientras dan mayor especificidad y precisión que los propuestos por Paty y Fazekas<sup>11</sup>.

En el 2005 se hizo una nueva revisión a estos criterios donde se incorpora el uso de las lesiones en la medula espinal a los criterios diagnósticos ya comentados para demostrar la diseminación de las lesiones<sup>12</sup>.

Desafortunadamente, todos estos criterios fueron basados solamente en la apariencia de la RM en adultos. Conceptualmente hay muchas posibles razones de porque la RM de la EM

---

<sup>9</sup> Paty DW, et al. MRI in the diagnosis of MS a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.

<sup>10</sup> Fazekas F, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1925.

<sup>11</sup> Mc Donald WI, 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

<sup>12</sup> Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846

en niños puede diferir de la encontrada en adultos: 1) la fase subclínica del proceso de la enfermedad es inherentemente más corta en pacientes jóvenes con EM en virtud de su juventud pudiendo así, haber menos lesiones preexistentes notables en las imágenes de la RM obtenidas al tiempo del primer evento o ataque; 2) aunque la mayoría de las modificaciones del desarrollo en la bioquímica de la mielina toman lugar en las primeras 24 hrs de vida, la maduración completa de la mielina se realiza en un patrón caudo-cefálico hasta el inicio de la etapa adulta por lo que, la madurez de la mielina puede influenciar la proclividad regional para las lesiones en la EM, particularmente, en pacientes muy jóvenes; 3) la madurez inmunológica, la capacidad de la migración de las células inmunes desde la sangre a través de la barrera hematoencefálica y la secreción de citocinas pueden diferir entre niños y adultos lo cual, puede llevar a encontrar diferencias en la naturaleza inflamatoria de las lesiones en niños comparadas con las de los adultos y por último; 4) los niños pueden diferir de los adultos en su capacidad innata para reparar la mielina, dando diferencias fundamentales en la apariencia de la evolución de las lesiones en la RM.

La apariencia de las lesiones en la niñez en la REM es típicamente de múltiples lesiones en la sustancia blanca sin cumplir con los todos los criterios descritos, realizándose el diagnóstico por exclusión y por hallazgos clínicos que se complementan con las lesiones encontradas en la RM. Los estudios realizados principalmente se enfocan en la apariencia de EM con curso recaída-remisión dada su frecuencia en la edad pediátrica.

La administración de gadolinio en la RM es usada para demostrar lesiones agudas. En la presentación en adultos que cursan con su primer episodio de desmielinización, el 52% tienen reforzamiento de las lesiones. La propensión para el reforzamiento de la lesión puede diferir en niños en relación con los adultos. La temporalidad de la imagen relativa al tratamiento con corticoesteroides no ha sido descrita y puede ser posible que la exposición reciente a los mismos pueda haber mitigado la propensión al reforzamiento con gadolinio.

Otra característica de la desmielinización aguda en niños incluye su potencial para presentarse como grandes lesiones desmielinizantes con marcado edema perilesional. La apariencia de estas grandes o/y tumefactas placas desmielinizantes se han reportado en varios niños.

La apariencia en la RM de la EM en niños muy pequeños puede ser diferente de la que se instala en la edad adulta. El primer ataque de desmielinización en niños más pequeños de 10 años puede mostrar lesiones bilaterales difusas en la sustancia blanca con bordes lesionales característicos de la enfermedad. A pesar de los dramáticos hallazgos en la RM, la resolución de las lesiones iniciales puede ocurrir. La aparición de nuevas lesiones al paso del tiempo acompañados de la presentación clínica de nuevos ataques confirman el diagnóstico de EM.

Dado las diferencias expuestas entre niños y adultos se han hecho estudios donde se comparan los criterios de Mc Donald y cols con los anteriormente usados de Paty y cols y Fazekas y cols. Desgraciadamente por la infrecuencia de la patología en la edad pediátrica son el número de estudios realizados en esta población es muy pequeño. Uno de los más sobresalientes es el realizado por Hahn y cols. quienes reportan en una cohorte de 24 niños que cumplían con los criterios clínicos de Poser y cols. para EM clínicamente definida

reportando una sensibilidad del 53% para los criterios de RM propuestos por Mc Donald y cols. mientras que al primer ataque los criterios de Paty y cols presentaban mayor sensibilidad (76%) y los de Fazekas al segundo ataque de la enfermedad (83%) <sup>1314</sup>. Por lo anterior, es un hecho que los criterios de Mc Donald y cols. se consideran el estándar de oro para el diagnóstico de EM en la edad adulta, sin tener la misma sensibilidad por todo lo ya expuesto previamente para el diagnóstico en pacientes en edad pediátrica.

---

<sup>13</sup> Hahn CD et al. MRI criteria for multiple sclerosis. Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004; 62: 806-808

<sup>14</sup> Frohman EM, et al. The utility of MRI in suspected MS. *Neurology* 2003; 61: 602-611

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria poco frecuente en la edad pediátrica (0.2 al 0.7% ) incapacitante y crónica degenerativa con gran repercusión en la vida cotidiana de los pacientes. Su diagnóstico clínico es difícil por lo que es indispensable el apoyo de radiodiagnóstico específicamente con resonancia magnética nuclear; existen criterios radiológicos en adultos con sensibilidad y especificidad ya establecidos previamente. Sin embargo, consideramos que por las características de la mielinización en el niño estos criterios deben ser diferentes en su sensibilidad. Considerando que nuestro hospital cuenta con población pediátrica con esta entidad, casos que se han obtenido durante los últimos 10 años que de acuerdo a los criterios de Poser los establecemos en la clasificación de clínicamente definidos. Estos casos nos permitirán determinar la sensibilidad de la prueba en pacientes que cumplen los criterios radiológicos previamente mencionados.

## **5. OBJETIVO**

Determinar la sensibilidad de los criterios radiológicos de Fazekas, Paty y McDonald para el diagnóstico de EM en población pediátrica mexicana con EM clínicamente definida, considerando como estándar de oro para el diagnóstico los criterios clínicos de Poser y cols.

## **6. PREGUNTA**

¿Cuál es la sensibilidad de los criterios de Paty y cols., Mc Donald y cols. Fazekas y col en la población pediátrica en nuestro hospital con esclerosis múltiple clínicamente definida?

## **7. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los criterios radiológicos de Paty, Fazekas y Mc Donald son menos sensibles en los pacientes pediátricos con EM clínicamente definida comparados con lo publicado en los adultos.

## **8. HIPÓTESIS NULA**

Los criterios radiológicos de Paty, Fazekas y Mc Donald mantienen la misma sensibilidad en los pacientes pediátricos con EM clínicamente definida comparados con lo publicado en los adultos.

## **9. MATERIAL Y METODOS**

**Diseño del estudio:** Prueba diagnóstica

**Lugar del estudio:** Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

**Período del estudio:** octubre 2008 a Enero 2009.

## **10. UNIVERSO DE TRABAJO**

Se estudiarán las imágenes de RM realizadas a partir de un segundo ataque de la enfermedad en pacientes pediátricos de 4 a 15 años, masculinos o femeninos con sospecha y con diagnóstico de EM clínicamente definida de acuerdo a los criterios de Poser y cols., atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, de enero de 2000 a enero del 2009.

## **11. CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes de ambos sexos del servicio de neurología pediátrica del Hospital General CMN La Raza enviados con diagnóstico de probable esclerosis múltiple con datos clínicos como: ataxia, síndrome piramidal, neuritis óptica, disestesias u otras manifestaciones de evento(s) de desmielinización y referidos para protocolo de estudio.
2. Pacientes que cuente con resonancia magnética de cráneo a partir del segundo ataque de la enfermedad.
3. Pacientes registrados en el censo del servicio de neurología pediátrica del 2000 al 2009

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Pacientes con EM clínicamente definida cuyos estudios de resonancia magnética de cráneo no se localicen en archivo radiológico.
2. Pacientes registrados en el censo del servicio de neurología pediátrica como probable esclerosis múltiple y que por alguna razón no se llegó al diagnóstico definitivo.

## 12. DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE DEL ESTUDIO

### CRITERIOS DE PATY Y COLS.

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Criterios radiológicos por resonancia magnética establecidos en el trabajo de Paty y cols en 1988 que pretenden determinar el número mínimo de lesiones hiperintensas o con reforzamiento con la aplicación de gadolinio y/o el tamaño de los mismos o localización de las lesiones para establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple en cualquier paciente sospechoso de la enfermedad.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:** Dos o más lesiones en T2 hiperintensas o tres lesiones, una periventricular

**TIPO DE VARIABLE:** Nominal dicotómica

**UNIDAD DE MEDICIÓN:** Presente o ausente

### CRITERIOS DE FAZEKAS Y COLS.

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Criterios radiológicos por resonancia magnética establecidos en el trabajo de Fazekas y cols. en 1988 que pretenden determinar el número mínimo de lesiones hiperintensas o con reforzamiento con la aplicación de gadolinio y/o tamaño de los mismos o localización de las lesiones para establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple en cualquier paciente sospechoso de la enfermedad.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

Tres o más lesiones con 2 de las siguientes características:

- Tamaño de 6 mm o mayor
- Colindante a los cuerpos de los ventrículos laterales
- Infratentorial

**TIPO DE VARIABLE:** Nominal dicotómica

**UNIDAD DE MEDICIÓN:** Presente o ausente

### CRITERIOS DE MC DONALD Y COLS.

**DEFINICIÓN CONCEPTUAL:** Criterios radiológicos por resonancia magnética establecidos en el trabajo de Mc Donald y cols. en el año 2000 que pretenden determinar el número mínimo de lesiones hiperintensas o con reforzamiento con la aplicación de gadolinio y/o tamaño de los mismos o localización de las lesiones para establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple en cualquier paciente sospechoso de la enfermedad.

**DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

Tres de las cuatro características siguientes

1. Una lesión reforzada con gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones reforzadas con gadolinio
2. Al menos una lesión infratentorial
3. Al menos una lesión juxtacortical
4. Al menos tres lesiones periventriculares

**TIPO DE VARIABLE:** Nominal dicotómica

**UNIDAD DE MEDICIÓN:** Presente o ausente

### 13. ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará estadística de tipo descriptivo basada en porcentajes. Y se reportara en tabla de 2x2 para la obtención de la sensibilidad

### 14. CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando las diferentes sensibilidades que se reportan para los criterios de Paty, Fazekas y Mc Donald en adultos ( 95, 96 y 100% respectivamente) y en niños (76, 83, 52% respectivamente) obtenemos una diferencia del 19, 13 y 48% para cada uno de los criterios. A partir de estas cifras efectuamos el cálculo de tamaño de la muestra considerando la diferencia en la comparación de porcentajes.

Con un  $\alpha = 0.10$  de 2 colas

$$\beta = 0.20$$

$$\delta = 0.15 = 111 \text{ pacientes por grupo}$$

$$\delta = 0.20 = 60 \text{ pacientes por grupo}$$

$$\delta = 0.50 = 14 \text{ pacientes por grupo}$$

El número de pacientes que se pueden incluir por la cantidad de pacientes captados en un periodo de 10 años nos permite cubrir requisitos para un delta del 50%.<sup>1516</sup>

---

<sup>15</sup> Machin D, Campbell MJ, et al. Sample size tables for clinical studies. The Backwell Sciencie. Segunda edicion. Inglaterra 1997. Pp 203-206.

<sup>16</sup> Hulley SB. Diseño de la investigación clínica. Ediciones Doyma. Primera edición. España, 1993. Pp 99

## 15. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes clasificados como portadores de probable esclerosis múltiple de acuerdo a criterio de Poser que finalmente fueron portadores de una patología inflamatoria no desmielinizante, considerados como sanos para la prueba diagnóstica; y para el grupo de enfermos se tomaron los estudios de resonancia magnética de los pacientes portadores de Esclerosis múltiple definida de acuerdo a los mismos criterios a partir del segundo ataque.

Dos residente de tercer año de radiología cegado para el diagnóstico y el número de brote de la enfermedad revisaron las imágenes de RM en forma independiente y cegada para el diagnóstico clínico definitivo. Se determino el número, tamaño y localización de las lesiones así como el reforzamiento con la aplicación de Gadolinio. Una vez evaluados el 50% de los estudios se obtuvo la concordancia Kappa interobservador e intraobservador. Los estudios se clasificaron de acuerdo a los criterios radiológicos de Paty y cols., Fazekas y cols. y Mc Donald y cols.(2001).

Se con los datos obtenidos se procedió al llenado de las tablas de 2 x2 con los grupos de sanos y enfermos para cada uno de los criterios radiológicos para obtener la sensibilidad y especificidad respectiva.

## **16. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

El estudio se sometió a evaluación por el Comité de Investigación del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”. La propuesta y el plan de su ejecución se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No viola ningún principio básico para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong y Venecia.

No requiere de consentimiento informado y firmado, ya que solo se revisaron los expedientes clínicos y los estudios de resonancia magnética de cráneo.

## **17. RECURSOS Y FACTIBILIDAD**

Los investigadores, el personal médico y paramédico adscritos al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”, dos residente de 3er año de radiodiagnóstico y un residente de 4to año de pediatría médica.

## **18. RECURSOS FISICOS Y MATERIALES**

10.1 Área física de la consulta externa, oficina de la Jefatura del servicio de Neurología pediátrica, servicio de radiodiagnóstico.

10.2 Material: Hojas papel blancas tamaño carta, cartucho para impresora HP, lápices, computadora, equipo de resonancia magnética nuclear.

## **19. FACTIBILIDAD**

El servicio de neurología por encontrarse en una unidad de tercer nivel de atención recibe un promedio de 1 paciente por año con este diagnóstico.

## 20. RESULTADOS

Se incluyeron 39 estudios 17 de ellos pertenecientes a pacientes con EM clínicamente definida por criterio de Poser que se considero nuestro estándar de Oro, 22 casos negativos para enfermedad desmielinizante se tomaron como sanos para el llenado de nuestra tabla de 2x2. La población portadora de EM con un rango de edad de 10 a 15 años y con una mediana de 14; con predominio del sexo femenino (12/17), con una evolución de 3 a 9 años con una media de 6 años. La prueba de concordancia intraobservador fue de 0.75 y interobservador de 0.8.

Los estudios de resonancia magnética se efectuaron a partir del segundo ataque. Los criterios radiológicos de Paty y cols. Reportan una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 84%. tabla 4

Al aplicar los criterios radiológicos del Fazekas y cols. Mostró ser altamente sensible 88% y específico 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 91%.

Tabla 5.

Los criterios radiológicos de Mc Donald y cols. Fueron aplicados únicamente para diseminación en espacio (Tabla 6) con una sensibilidad del 64% y un valor predictivo negativo del 78%.

**Tabla 4.**

### PRUEBA DE PATY Y COLS.

RESULTADOS DE LA PRUEBA	ENFERMO	SANO
POSITIVO	13	0
NEGATIVO	4	22
	17	22

Sensibilidad=  $a/a+c = 13/17=0.76= 76\%$  Especificidad= $d/b+d=22/22=1=100\%$

Valor predictivo positivo=  $a/a+b=13/13=1=100\%$

Valor predictivo negativo=  $d/c+d= 22/26=0.84=84\%$

**Tabla 5**

### PRUEBA DE FAZEKAS Y COLS

RESULTADOS DE LA PUEBA	ENFERMO	SANO
POSITIVO	15	0
NEGATIVO	2	22
	17	22

Sensibilidad=  $a/a+c = 15/17=0.88= 88\%$

Especificidad= $d/b+d=22/22=1=100\%$

Valor predictivo positivo=  $a/a+b=15/15=1=100\%$

Valor predictivo negativo=  $d/c+d= 22/24=0.91=91\%$

**Tabla 6**

**PRUEBA DE MC DONALD Y COLS.**

RESULTADOS DE LA PRUEBA	ENFERMO	SANO
POSITIVO	11	0
NEGATIVO	6	22
	17	22

Sensibilidad=  $a/a+c= 11/17=0.64= 64\%$

Especificidad=  $d/b+d=22/22=1=100\%$

Valor predictivo positivo=  $a/a+b=11/11=1=100\%$

Valor predictivo negativo=  $d/c+d= 22/28=0.78=78\%$

**Tabla 7**

CRITERIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA	PACIENTES POSITIVOS A LA PRUEBA (SENSIBILIDAD)
PATY Y COLS.	13/17 (76%)
FAZEKAS Y COLS	15/17 (88%)
MC DONALD Y COLS	11/17 (64%)
NO CUMPLE NINGUN CRITERIO	0/16(0%)

## 21. DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que los criterios de Paty y Fazekas son los más sensibles para el diagnóstico de EM en niños, semejante a lo reportado por Han y cols. Estos criterios determinan una diseminación en espacio; a diferencia del criterio de Mac Donald y cols. que es menos sensible en la etapa pediátrica aun aplicándolo sin considerar la diseminación en tiempo. Es evidente que la sensibilidad de este último es mayor solo para los pacientes adolescentes, posiblemente por la respuesta inflamatoria de la mielina semejante al adulto. Cabe señalar que los pacientes positivos por criterio radiológico de Mac Donald y cols. Se reportan positivos a los criterios radiológicos de Paty y Fazekas.

Callen y cols. Atribuyen a tres posibles factores que hacen que la sustancia blanca del niño manifieste diferente comportamiento al adulto: existencia de un límite de tiempo para lesiones de sustancia blanca clínicamente silenciosas, influencia relacionadas con la edad en relación a la distribución de las lesiones y capacidad reparadora reforzada que limita la lesión residual<sup>17</sup>.

Ante la necesidad de contar con criterios radiológicos que se ajusten al paciente pediátrico Callen llevo a cabo un estudio comparativo con dos grupos el primero con un segundo ataque de EM y el segundo grupo con enfermedad recurrente del sistema nervioso central no desmielinizante, aplicaron los criterios de Mac Donald, el criterio del grupo KIDMUS ( $\geq$  a 1 lesión perpendicular al eje largo del cuerpo caloso y el criterio propuesto por su grupo ( $\geq$  a 5 lesiones en T2,  $\geq$  2 periventriculares,  $\geq$  1 en tallo) reportando una sensibilidad de 47%, 76% y 85% respectivamente. Nuestro trabajo determina una sensibilidad del criterio de Mac Donald y cols menor al reportado por Callen y cols.

Existen patologías que pueden ser confundidas en un primer ataque con EM, como la encefalomiелitis desmielinizante subaguda (EDS)<sup>18</sup> por lo que Callen y cols. han sugerido algunos criterios que pueden dar la clave para diferenciar en forma temprana la EM de la EDS en un primer ataque: 1) Presencia de hoyos negros, 2) dos o más lesiones periventriculares y 3) ausencia de lesiones bilaterales difusas<sup>19</sup>.

---

<sup>17</sup> Callen DJA, Shorff, MM, Breanson HM, et al MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis Neurology 2009;72:961-67.

<sup>18</sup> Callen DJA, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. Neurology 2009;72: 968-73.

<sup>19</sup> Tanuja Ch., Isrvan P. Sensitivity vs specificity Progress and pitfalls in defining MRI criteria for pediatric MS. Neurology 2009;72:952-3.

## **22. CONCLUSIONES**

Consideramos que para el diagnóstico de EM en pacientes menores de 13 años de edad es posible aplicar los criterios radiológicos de Paty y Fazekas ya que ambos nos proporcionan una sensibilidad de 76% y 88% respectivamente. Es importante continuar la investigación para aplicar los criterios sugeridos por Callen y cols. en un afán de encontrar el criterio de mayor sensibilidad. El criterio de Mac Donald incrementa su sensibilidad en la población adolescente siempre y cuando se aplique los parámetros que evalúan diseminación en espacio.

## 23. ANEXOS

TABLA 1

SÍNTOMAS	% DE CASOS
Debilidad	20
Neuritis óptica	16
Oftalmoplejía internuclear	17
Nistagmus	20
Vértigo	4-14
Alteraciones de la marcha	18
Pérdida sensorial	30-50
Hiperreflexia	20
Disminución fuerza muscular en extremidades inferiores	10
Espasticidad	10
Alteraciones vesicales	3-10

**TABLA 2**

**CRITERIOS DE POSER Y COLS.**

CATEGORIA	DEFINICIÓN
A. ESCLEROSIS MULTIPLE CLINICAMENTE DEFINIDA	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos ataques y evidencia clínica de 2 lesiones separadas.</li> <li>2. Dos ataques con evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica* de otra lesión separada.</li> </ol>
B. ESCLEROSIS MULTIPLE DEFINIDA POR LABORATORIO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos ataques ya sea con evidencia clínica o paraclínica de una lesión y demostración de líquido cefaloraquídeo (LCR) con bandas oligoclonales(BO) o incremento en la síntesis de IgG.</li> <li>2. Un ataque con evidencia clínica de 2 lesiones separadas y BO y/o incremento de IgG en LCR.</li> <li>3. Un ataque con evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión y BO y/o incremento de IgG en LCR.</li> </ol>
C. ESCLEROSIS MULTIPLE CLINICAMENTE PROBABLE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos ataques y evidencia clínica de una lesión.</li> <li>2. Un ataque y evidencia clínica de 2 lesiones separadas.</li> <li>3. Un ataque y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra.</li> </ol>
D. ESCLEROSIS MULTIPLE PROBABLE POR LABORATORIO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dos ataques y evidencia de BO y/o incremento IgG en LCR.</li> </ol>

\*Evidencia paraclínica : Demostración por medio de varias pruebas y procedimientos la existencia e una lesión en el sistema nervioso central la cual no produce signos de disfunción neurológica y pudo o no haber causado síntomas en el pasado. Tales pruebas y procedimientos incluyen la prueba de baño caliente, estudios de potenciales evocados.

++ Los 2 ataques deben involucrar partes diferentes del sistema nervioso central separadas por un mínimo de un mes y durar al menos 24 hrs.

ESTUDIO	CRITERIO
PATY et al	Cuatro o mas lesiones hiperintensas en T2 ó Tres lesiones, una periventricular
FAZEKAS et al	Tres o mas lesiones con 2 de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 6 mm</li> <li>• Infratentorial</li> <li>• Colindante a los cuerpos de los ventrículos laterales</li> </ul>
Mc DONALD et al  *Las lesiones deben de tener 3mm en un corte transversal. **Una lesión de la médula espinal puede sustituir una lesión en el cerebro	Tres de cuatro de lo siguiente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una lesión reforzada con gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones reforzadas con gadolinio</li> <li>• Al menos una lesion infratentorial</li> <li>• Al menos una lesión juxtacortical</li> <li>• Al menos tres lesiones periventriculares</li> </ul>

**TABLA 3**

## ANEXO 1

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Fecha del estudio: \_\_\_\_\_

No. De ataque \_\_\_\_\_

ESTUDIO	CRITERIO	No.	Cumple criterios si o no
PATY et al	Cuatro o mas lesiones hiperintensas en T2		
	Tres lesiones, una periventricular		
FAZEKAS et al	Tres o mas lesiones con 2 de las siguientes características:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 6 mm</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infratentorial</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colindante a los cuerpos de los ventrículos laterales</li> </ul>		
Mc DONALD et al*	La lesión debe tener al menos 3mm en un corte transversal y cumplir con tres de cuatro de los siguientes puntos:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una lesión reforzada con gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones reforzadas con gadolinio</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos una lesion infratentorial</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos una lesión juxtacortical</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos tres lesiones periventriculares</li> </ul>		

\*En este estudio se aplicaron unicamente los criterios de Mc Donald y cols. para diseminación en el espacio

## 24. BIBLIOGRAFÍA

1. Morales Mora G, et al. Esclerósisis. *Med Sur* 2004; 11 :128-132.
2. Rugieri et al. MS in children under 10 years of age. *Neuro Sci* 2004; 25: S326-S335.
3. Alonso A, et al. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71;127-135.
4. Lyncet-Mejorado D, et al. Esclerosis múltiple en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63 (1): 40-46.
5. Bager P, et al. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 2491-2497.
6. Alotaibi S et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1895-1897
7. Banwell B., et al. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl2): S46-S53
8. Poser CM, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231
9. Paty DW, et al. MRI in the diagnosis of MS a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
10. Fazekas F, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1925.
11. McDonald WI, 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.
12. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846
13. Hahn CD et al. MRI criteria for multiple sclerosis. Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004; 62: 806-808.
14. Frohman EM, et al. The utility of MRI in suspected MS. *Neurology* 2003; 61: 602-611
15. Machin D, Campbell MJ, et al. Sample size tables for clinical studies. The Backwell Science. Segunda edición. Inglaterra 1997. Pp 203-206.
16. Hulley SB. Diseño de la investigación clínica. Ediciones Doyma. Primera edición. España, 1993. Pp 99

17. Callen DJA,Shorff MM, Breanson HM, et al.MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis Neurology 2009;72:961-67
18. Callen DJA, et all. Role of MRI in the differntiation of ADEM from MS in children. Neurology 2009;72: 968-73.
19. Tanuja Ch., Isrvan P. Sensitivity vs specifity Progress and pitfalls in defining MRI criteria for pediatric MS. Neurology 2009;72:952-3