



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

**"PREVALENCIA DE EPILEPSIA EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN EL
CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE"**

T E S I S

PARA OBTENER TITULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. XIMENA ALEXANDRA CÁRDENAS LOAIZA

ASESOR: DR. NOEL ISAIAS PLASCENCIA ALVAREZ

MEXICO, D. F.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

A ti que sufriste mi ausencia cada día.

INDICE

1) Resumen	pag 3
2) Abstract	Pag 4
3) Introducción	Pag 5
4) Objetivos	Pag 8
5) Material y Métodos	Pag 9
a. Tamaño de la muestra	Pag 9
b. Unidades de Observación	Pag 9
c. Definición del grupo control	Pag 9
d. Criterios de Inclusión	Pag 9
e. Criterios de exclusión	Pag 10
f. Criterios de eliminación	Pag 10
g. Definición de Variables y Unidades de Medida	Pag 11
h. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información	Pag16
6) Resultados	Pag 18
7) Discusión	Pag 27
8) Conclusión	Pag 30
9) Agradecimientos	Pag 31
10) Bibliografía	Pag 32

1. RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central que parece estar condicionada por una alteración en el sistema inmunológico que produce lesiones predominantemente en la sustancia blanca⁶; estudios anatomopatológicos y técnicas recientes de imagen han mostrado que existe daño de la sustancia gris cortical y en los núcleos profundos cerebrales¹, por un mecanismo de lesión independiente al que se presenta en la sustancia blanca^{1,2,4}, característica histopatológica que explicaría el riesgo incrementado de estos pacientes para presentar epilepsia⁴.

Los estudios previos que han abordado esta problemática reportan una Prevalencia similar a la de nuestro estudio que es de 4,88%, con una razón de Prevalencia de 0,32; nuestros resultados apoyan los reportes que sugieren un incremento en el riesgo de padecer epilepsia, en los pacientes con Esclerosis múltiple en relación a la población general.

Las características clínicas y electroencefalográficas de los pacientes con Epilepsia muestran una actividad cerebral focal; encontramos también que existe una relación entre la presencia de epilepsia y la severidad de las lesiones en resonancia magnética. Esto puede significar que deberemos esperar un incremento del riesgo de padecer Epilepsia conforme avanza el grado de discapacidad y la severidad de la Esclerosis Múltiple.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of the central nervous system, which appears to be caused by the alteration in the immune system. The lesions produced mainly are located in the white matter disease, but pathological studies and recent imaging techniques have shown that there is a damage of cortical gray matter and basal ganglia by a independent mechanism of injury, histopathologic features that explain the increased risk for developing epilepsy in these patients.

Previous studies that have addressed this issue reported a similar prevalence to that of our study is 4.88%, with a prevalence ratio of 0.32; our results support the reports that suggest an increased risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis in relation to the general population.

Clinical and electroencephalographic features of patients with epilepsy show a focal brain activity; we also found a relationship between the presence of epilepsy and severity of lesions in MRI, findings that may mean that we should expect an increased risk of Epilepsy with advancing degree of disability and severity of MS.

2. INTRODUCCION

La Esclerosis Múltiple, histopatológicamente, es una enfermedad desmielinizante que ataca a la mielina de las fibras nerviosas, con degeneración waleriana y daño a otras estructuras como son los axones, las células nerviosas con degeneración secundaria de los fibras nerviosas; se encuentran células inflamatorias que infiltran los espacios perivasculares particularmente en los espacios paravenosos; la distribución de las lesiones son predominantemente en la sustancia blanca⁶, sin embargo, estudios anatomopatológicos y técnicas recientes de imagen han mostrado que existe daño de la sustancia gris cortical y en los núcleos profundos cerebrales^{1,2,4}.

El estudio de la Esclerosis Múltiple se ha considerado relevante, tomando en cuenta que afecta a pacientes jóvenes, llevándoles a estadios de discapacidad variable y por su cronicidad implica un padecimiento que genera un alto costo para los servicios de salud^{3,4}.

Desde las descripciones iniciales de las características clínicas de la Esclerosis Múltiple, se reporta un incremento de la asociación de ésta con la presencia de crisis epilépticas^{1,2,4,10}; estudios de cohortes han reportado resultados variables en cuanto a la Prevalencia e Incidencia de la asociación de estas patologías reportando un rango de 0,89 al 17% para la presentación de crisis epilépticas¹- En lo que sí coinciden todos ellos, es en el hecho de que los pacientes con Esclerosis Múltiple tiene un riesgo mayor de 2 –3% de presentar crisis epilépticas en relación a la población general en la que el riesgo es de 0,5 a 1%^{1,2,4,10}.

Se ha publicado un trabajo en población mexicana, en la que se realizó un estudio retrospectivo parcial, en pacientes con esclerosis múltiple (EM), y epilepsia. Se estudiaron a 210 casos clínicos con EM definida, y se reportó que nueve de ellos (4.2%), cursaba con epilepsia. En dos de ellos la epilepsia fue la primera manifestación de la enfermedad. Ocho pacientes cursaban con EM brote-remisión y uno con EM crónica progresiva. Cinco pacientes presentaron crisis parciales y tres crisis generalizadas tónico-clónicas⁵¹.

En este trabajo se describen los hallazgos electroencefalográficos y de imagen; se concluye que el control de las crisis con anticonvulsivos tradicionales es bueno en estos pacientes y comparando con lo reportado en la literatura mundial, la

asociación de epilepsia durante el curso de la Esclerosis Múltiple, es mayor que en la población general⁵¹.

El estudio de las crisis epilépticas y el uso de términos unificados establecidos por parte de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), ha permitido establecer criterios uniformes para definir las distintas características de presentación clínica que pueden manifestarse como consecuencia de una actividad cerebral anormal en la corteza cerebral. Dentro de esta definición clínica de las crisis epilépticas, se reconocen grupos bien definidos: Crisis Parciales Simples, Crisis Parciales complejas, Crisis Generalizadas, Crisis no clasificadas; por tanto el fenómeno clínico que se describa podrá ser reconocido y clasificado de forma adecuada en cada uno de estos grupos^{14,15,16}.

No se ha establecido una relación entre la presencia de crisis epilépticas y la variedad clínica de la Esclerosis Múltiple, tiempo de evolución y la severidad de la misma^{1, 2, 4,10}.

Los estudios reportados anotan que la duración media entre el inicio de la Esclerosis Múltiple y la presencia de crisis epilépticas fue de 6.8 +/- 6.1 años (mediana de 5 años, rango 0 – 23 años)².

Los estudios epidemiológicos sugieren que el inicio de las crisis epilépticas puede darse en cualquier momento durante el curso de la EM, incluyendo etapas tempranas de la enfermedad^{1, 2, 3, 4}.

En cuanto al tipo de crisis que se presentan en las cohortes estudiadas de pacientes con Esclerosis Múltiple, las crisis primariamente o secundariamente generalizadas tienen similar prevalencia en la población general como las reportadas en los pacientes con Esclerosis Múltiple. Sin embargo, las crisis parciales simples son dos veces más frecuentes que las crisis generalizadas²³, y en estudios de cohortes se reporta una mayor frecuencia de crisis parciales las cuales pueden llegar o no a generalizar^{12,4,9,10,11}; así mismo se han reportado crisis epilépticas con semiología inusual como el estado epiléptico afásico o epilepsia musicogénica, entre otras¹.

Estudios anatomopatológicos y de imagen en los pacientes con Esclerosis Múltiple, reportan lesiones de la sustancia gris cortical, por un mecanismo de lesión independiente al que se presenta en la sustancia blanca^{1,2,4}; esta característica

histopatológica explicaría el riesgo incrementado de estos pacientes para presentar crisis epilépticas ⁴.

3. OBJETIVOS

a. GENERAL

Determinar la Prevalencia de crisis epilépticas en pacientes con Esclerosis Múltiple en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo 2000 – 2010.

b. ESPECIFICOS

- 1.- Determinar las características demográficas de los pacientes con Esclerosis Múltiple y Epilepsia
- 2.- Establecer la variedad clínica de Esclerosis Múltiple en la que se presentan con mayor frecuencia crisis epilépticas
- 3.- Establecer la relación entre el EDSS de los pacientes y la presencia de crisis convulsivas
- 4.- Relacionar el número de brotes por año y la presencia de crisis convulsivas
- 5.- Determinar la edad de inicio de la Esclerosis Múltiple y la presencia de crisis epilépticas.
- 6.- Determinar en los pacientes detectados con Esclerosis Múltiple y Epilepsia el tipo de crisis que presentan, manejo terapéutico establecido y el control clínico de las crisis.
- 7.- Determinar en los pacientes detectados con Esclerosis Múltiple y Epilepsia las características electroencefalográficas en registro prolongados.
- 8.- Establecer la relación entre la carga lesional de Esclerosis Múltiple y la presencia de crisis epilépticas.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1.TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un estudio transversal, retrolectivo (Observacional descriptivo).

Dumas V¹ informa una Prevalencia de Crisis epilépticas en pacientes con Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple entre 0,85% y 17%.

Esperando encontrar en nuestra población de estudio la prevalencia máxima reportada de 17%, utilizando la fórmula para determinar la prevalencia de una enfermedad en población no conocida, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0,05.

Se requirió un tamaño de muestra de 110 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha\beta}^2 p \cdot q}{d^2}$$

$Z_{2\alpha\beta} = 2.8$; $p =$ Prevalencia reportada 0.17; $q = 1 - p$; $d = 0.10$.

4.2.UNIDADES DE OBSERVACION

Pacientes con Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

4.3 DEFINICION DE GRUPO CONTROL

El presente estudio no tiene población comparativa de presentación de crisis epilépticas a investigar, por tanto no se requiere establecer un grupo control, ya que se trata de un estudio observacional en una población determinada.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- a. Pacientes con Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple usando los criterios de McDonald de cualquier edad, hombres y mujeres.
- b. Pacientes en los que se ha definido de variedad clínica de presentación de la Esclerosis Múltiple

- c. Pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento modificador para Esclerosis Múltiple
- d. Pacientes que cuentan con estadificación de la enfermedad aplicando la escala de discapacidad expandida (EDSS).
- e. Pacientes en los que se lleva un registro del número de brotes clínicos de la enfermedad consignados en su expediente clínico.
- f. Pacientes con Esclerosis Múltiple y crisis epilépticas definidas por la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE), en quienes se estableció el tipo de crisis.
- g. Pacientes con Esclerosis Múltiple y crisis epilépticas definidas por la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE), quienes se encuentran recibiendo o no un esquema antiepiléptico y llevan un registro adecuado de crisis.
- h. Pacientes con Esclerosis múltiple y crisis epilépticas definidas por la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) que cuentan con estudios de imagen entre 2009 y 2010.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- a. Pacientes en los que el Diagnostico Esclerosis Múltiple aun no se ha esclarecido (síndrome clínicamente aislado o probable esclerosis múltiple).
- b. Pacientes en los que no se ha definido de variedad clínica de presentación de la Esclerosis Múltiple
- c. Pacientes que no reciben tratamiento modificador para Esclerosis Múltiple o usan terapias alternativas para la enfermedad.
- d. Pacientes en los que no se ha estadificado la enfermedad aplicando la escala de discapacidad expandida (EDSS).
- e. Pacientes en los que no hay registro del número de brotes clínicos de la enfermedad consignados en su expediente clínico.
- f. Pacientes con Esclerosis Múltiple y crisis de origen no epiléptico.
- g. Pacientes con Esclerosis Múltiple y crisis epilépticas definidas por la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE), quienes no llevan un registro adecuado de crisis.

4.6. CRITERIOS DE ELIMINACION

- i. Pacientes incluidos en el estudio, quienes abandonan el tratamiento modificador de la Esclerosis Múltiple o su manejo antiepiléptico.

4.7. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Esclerosis Múltiple (EM)	Es una enfermedad autoinmune, crónica inflamatoria desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) que se presenta en individuos genéticamente susceptibles y que involucra a factores inmunológicos como anticuerpos, complemento y mediadores de la respuesta inmune innata. ⁵	<p>1. EM Recurrente-remite: Caracterizada por brotes clínicos seguidos de recuperación completa o parcial, sin deterioro de su estado neurológico en el período de remisión.⁶</p> <p>2. EM Primariamente progresiva: Progresión de la enfermedad desde el inicio, con o sin mejorías temporales.⁶</p> <p>3. EM Secundariamente progresiva: Después de una fase recurrente-remite, se presenta una progresión continua de la enfermedad, con o sin brotes.⁶</p> <p>4. EM Recurrente progresiva: Progresión desde el inicio, con claros episodios de empeoramiento seguidos de recuperación importante.⁶</p>	Cualitativa	Nominal	Presencia de EM
Crisis epiléptica	Manifestación o manifestaciones de actividad neuronal epiléptica excesiva y/o hipersincronica, generalmente autolimitada por sí misma.	<p>Crisis Focales: Son crisis en las que su semiología indica que tienen un inicio focal en una parte de los hemisferios cerebrales</p> <p>Crisis Generalizadas: crisis en las que su semiología inicial indica que involucran ambos hemisferios cerebrales.</p>	Cualitativa	Nominal	Presencia de crisis epilépticas
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Edad de inicio de Síntomas de EM	El inicio clínico de la EM, en la que se presenta el primer síntoma clínico sugestivo de la	Edad en la que se presenta la primera manifestación clínica de la enfermedad	Cuantitativa	Intervalo	Edad en años

	presencia de la enfermedad				
Edad de Diagnóstico de la EM	Edad en la que luego de aplicar estudios clínicos y radiológicos, el paciente en estudio cumple con criterios Diagnósticos de Poser (anexo 2) y criterios de McDonald (anexo 3) y se concluye que tiene EM definida	Edad en la que se diagnostica por medios clínicos y radiológicos que el paciente tiene una EM definida.	Cuantitativa	Intervalo	Edad en años
Tiempo entre la evolución de la EM y la presentación de crisis epilépticas	Es la diferencia entre el inicio de los síntomas de EM y la presentación del primer evento paroxístico sugestivo de crisis epiléptica ^{1, 2, 4, 10} .	Es el tiempo entre el inicio de los síntomas de la EM y la presentación clínica de una crisis epiléptica focales simple, compleja o generalizada ^{1, 2, 4, 10}	Cuantitativa	Intervalo	Edad en años
Tratamiento modulador de la EM	Grupo de fármacos conocidos como moduladores de la enfermedad que fueron aprobados por la Food and Drug Administrator para la variedad Remitente recurrente de la EM (anexo 4), con distintos mecanismos de acción en sobre los mediadores de la enfermedad ¹³	Fármaco modulador de la enfermedad, individualizado a cada paciente y la variedad clínica de EM ¹³	Cualitativa	Nominal	
Edad de presentación de su primera crisis epiléptica	Las crisis epilépticas como manifestación clínica de la Esclerosis múltiple se han reportado desde los primeros escritos sobre la enfermedad, varios estudios de series de casos han reportado un incremento del riesgo para la presentación crisis epilépticas comparado con la población general ^{1, 2, 4, 10}	Edad en la que el paciente presenta cuadro paroxístico de crisis focales o generalizadas, que pueden o no repetirse en el transcurso de su enfermedad ^{1, 2, 4, 10}	Cuantitativa	Intervalo	Edad en años

<p>Tipo de crisis epiléptica</p>	<p>Se emplea la clasificación por el tipo de inicio de las crisis las cuales pueden ser focales o generalizadas ^{14,16}</p>	<p>1. CRISIS PARCIALES^{14,16} Simples: a. Motoras: sin marcha, con marcha, versiva, postural, fonatoria. b. Sensitivos: somatosensoriales, visuales, auditivas, olfatorias, gustatorias, vertiginosas c. Autonómicas d. Psíquicas: Disfásicas, dismnésicas, cognoscitivas, afectivas, ilusiones, alucinaciones estructuradas Complejas: a. Inicio Parcial simples y deterioro del estado de alerta ó con Automatismos b. Con desconexión al inicio: deterioro del estado de alerta únicamente ó con automatismos c. Crisis parciales simples secundariamente generalizadas 4. Crisis Generalizadas: ^{14,16} a) Ausencia típica b) Ausencia Atípica c) Ausencia Mioclonica d) Mioclonia de parpadeo e) Crisis Mioclónicas f) Mioclónicas Atonicas g) Mioclónicas Tónica h) Clónicas</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	
----------------------------------	--	--	--------------------	----------------	--

		i) Tonicas j) Atonicas k) Tónico-clónicas 5. No clasificadas ¹⁴ Espasmos Epilépticos			
Cambios electroencefalográficos reportados por estudio neurofisiológico	El Electroencefalograma es un estudio neurofisiológico que consiste en registrar los cambios de potenciales eléctricos en la corteza cerebral a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo del paciente usando aplicados de acuerdo al sistema 10-20 que limita la colocación de los electrodos en puntos encefálicos definidos. ¹⁵	El análisis de las ondas cerebrales registradas en el electroencefalograma, reportara ¹⁵ : - Patrones de actividad cerebral: ritmo alfa, actividad beta, actividad teta, actividad delta, ritmo mu, ondas lambda. ¹⁵ - Patrones anómalos no epilépticos: Enlentecimiento focal, enlentecimiento difuso. ¹⁵ - Patrones Epileptiformes: puntas, complejo punta-onda, onda aguda, hipsarritmia ¹⁵	Cualitativa	Nominal	
Farmaco antiepiléptico indicado como tratamiento para las crisis epilépticas	Es el medicamento que se elige en base a el tipo de crisis parciales o generalizadas, edad, fármacos concomitantes y características individuales del paciente para el tratamiento de las crisis epilépticas en busca de obtener la remisión de las crisis o al menos una buena respuesta considerándose como tal a la reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las crisis.	Fármaco usado para el control de las crisis epilépticas 1. FAE de primera generación: Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Etosuximida, Diazepam, Carbamazepina, Clonazepam, Acido Valproico. 2. FAE de segunda generación: Felbamato, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Pregabalina ¹⁶ .	Cualitativa	Nominal	
Control clínico de las crisis epilépticas	La evaluación de la eficacia del tratamiento de las crisis epilépticas	El registro de la frecuencia de crisis en el último año de tratamiento nos	Cualitativa	Nominal	

	considera a la remisión de las crisis en un lapso de 48 meses, o al menos una buena respuesta considerándose como tal a la reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las crisis ^{14,16} .	permitirá establecer el control clínico de las crisis epilépticas en base a la ausencia de fenómenos epilépticos o una mejoría de las mismas en base a la reducción de la frecuencia de presentación de las crisis epilépticas ^{14,16} .			
Carga de lesiones desmielinizantes en el Sistema Nervioso Central	<p>En la evaluación de la progresión de la enfermedad desmielinizante, se evalúa la diseminación en Espacio, al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Al menos una lesión que capte contraste o 9 lesiones hiperintensas en T2 que no capten contraste. b) Al menos una lesión infratentorial c) Al menos una lesión yuxtacortical d) Al menos tres lesiones periventriculares <p>La diseminación en espacio:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Lesiones que captan contraste 3 meses después del inicio del cuadro clínico y que no corresponde a la localización clínica del mismo. b) Una lesión nueva en T2 que es nueva en 	Numero de lesiones desmielinizantes nuevas evidenciadas por el estudio comparativo entre los estudios de Resonancia Magnetica de Cerebro de 2009 y el estudio de 2010.	Cuantitativa	Discreta	Intervalo numero de lesiones

	comparación con un estudio previo 30 días antes del evento clínico inicial. ¹³				
--	---	--	--	--	--

5.8. SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

FUENTES: Se solicitó al Departamento de Informática del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se realice la búsqueda en el sistema electrónico SIAH gráfico de los pacientes que hayan sido registrados con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (G35 X) en todos los servicios del hospital durante los años 2000 a 2010.

Una vez obtenida esta lista de pacientes, se procedió a depurar la misma, excluyendo a los pacientes que habían sido registrados con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, clave G35, pero en el proceso clínico de estudio se descartó la presencia de Enfermedad Desmielinizantes y los casos en quienes aun no se ha definido clínicamente ni por imagen la enfermedad de Esclerosis Múltiple.

Una vez revisados los expedientes se tomó el número de pacientes calculado para la muestra, que como se indica previamente es de 110 pacientes, utilizando la fórmula para determinar la prevalencia de una enfermedad en población no conocida, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0,05.

Se recolectaron los datos en una hoja electrónica para recolección de datos relacionados a la Esclerosis Múltiple, en la que se variedad de Esclerosis Múltiple y la presencia de o no de crisis epilépticas, como síntoma asociado a Esclerosis Múltiple; en la revisión de estos 110 expedientes, se encontraron 5 pacientes con crisis epilépticas como síntoma asociado a la enfermedad, se descarto un paciente que presento crisis única durante postoperatorio, y se atribuyó la presencia de las crisis como efecto adverso al manejo de fármacos anestésicos.

Las características clínicas de la Esclerosis Múltiple de estos 5 pacientes se consignaron en la hoja de recolección (anexo 1, tabla 1.1), así como los datos relacionados a la crisis epilépticas en cuanto a tipo de crisis, el tratamiento antiepiléptico instituido, el control clínico de las crisis, resultado de estudios de electroencefalografía, y características los estudios radiológicos de 2009 y 2010 en donde se determino la carga lesional de cada paciente.

METODOS: Una vez obtenida la información general de los pacientes con Esclerosis múltiple del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre” se identificaron a los pacientes en quienes se presentaron crisis epilépticas de esta muestra de 110 pacientes, para determinar la Prevalencia de epilepsia en este grupo de estudio de pacientes con Esclerosis Múltiple, se analizó las variables demográficas universales de estos pacientes en cuanto a sexo, edad, la variedad clínica de Esclerosis Múltiple, el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de discapacidad medido por la Escala de EDSS, la presencia de crisis epilépticas como síntoma asociado a la Esclerosis Múltiple, se analizó el tipo de crisis encontrado en base a la clasificación de la ILAE, los cambios electroencefalograficos evidenciados en los estudios neurofisiológicos, el manejo antiepiléptico establecido, control clínico de las crisis y la carga lesional evidenciada por los estudios de imagen.

TECNICAS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION: Una vez identificados los pacientes que cumplen Diagnóstico de Esclerosis Múltiple definida, hasta completar en número de pacientes calculados para la muestra, que fue de 110 pacientes, se buscó en sus expedientes y registros clínicos, datos relacionados con la presencia de epilepsia, crisis convulsivas ó crisis epilépticas, obteniendo en esta muestra de estudio, un número de 5 pacientes quienes durante el estudio clínico o evolución de la enfermedad presentaron eventos paroxísticos de tipo epiléptico y cumplen con los criterios de inclusión propuesto para el presente estudio.

Se estudiaron las variables dependientes y se realizo cruce de variables independientes en el programa estadístico S.P.S.S. versión 17, obteniendo los resultados que se muestran a continuación.

5. RESULTADOS

El objetivo general del presente estudio es conocer la Prevalencia de Epilepsia en Pacientes con Esclerosis Múltiple, aplicando los métodos de análisis estadísticos la prevalencia calculada en nuestro grupo de es de 4.5 %, con un rango de 1,63 y 7,46%; el número de pacientes que se estudiaron se calculó utilizando la fórmula para determinar la Prevalencia de una enfermedad en población no conocida, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0,05 siendo este de 110 pacientes.

Nivel de confianza % :	95%
Tamaño de población :	250
Tamaño de la muestra :	110
Enfermos en la muestra :	5

Prevalencia real : 4.88% (1.63%, 7.46%)

La razón de Prevalencia calculada es de 0,32.

Respecto al análisis de los objetivos específicos propuestos en este trabajo.

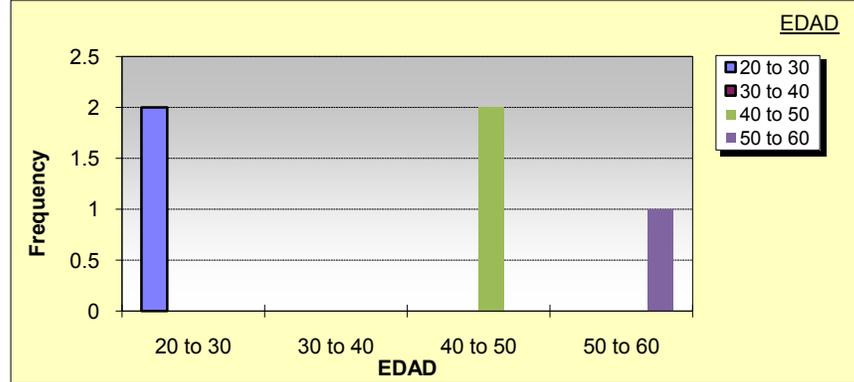
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA Y ESCLEROSIS MULTIPLE:

- EDAD: La media de edad de los pacientes estudiados fue de 36 años (DS 13,5), el mínimo fue de 21 años y el máximo de 50 años.

De acuerdo a la distribución por grupo de edad el 40% (n=2) de los pacientes se encuentran en el grupo de edad de 20 a 30 años, 40% (n=2) en el grupo de 40 a 50; y, 20% (n=1) en el grupo de mas de 50 años.

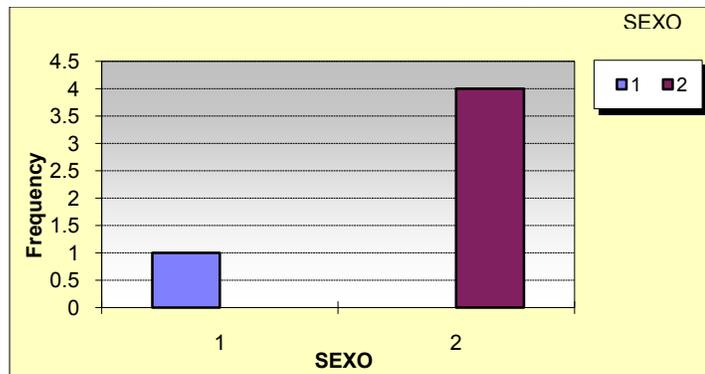
Grafica 1.

Gráfico 1. Distribución por rango de Edad de pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia



- b. SEXO: La distribución por sexo, fue de 20% (n=1) para el sexo masculino y 80% (n=4) para el sexo femenino, Gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución por sexo de pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia



Estudiamos a continuación las características demográficas de los pacientes con Esclerosis Múltiple y epilepsia encontrando que esta asociación es más frecuente en mujeres que en hombres, encontrando una razón M:H de 4:1.

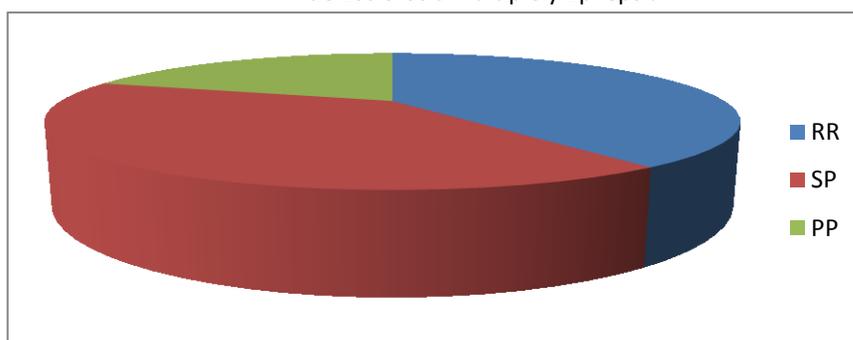
Esta razón es similar a lo reportado en estudios demográficos de los pacientes con Esclerosis Múltiple, en que se encuentra una frecuencia más alta de la enfermedad en mujeres que en los hombres; la edad de los pacientes están igualmente en el rango de edad que se reporta con mayor frecuencia en este tipo de padecimiento, que afecta a pacientes jóvenes entre los 20 y 40 años.

VARIEDAD CLINICA DE ESCLEROSIS MULTIPLE Y EPILEPSIA

En cuanto a la variedad de Esclerosis Múltiple que presentaron nuestros pacientes, quienes tienen epilepsia como síntoma asociado a su enfermedad, encontramos que la asociación con una variedad específica de Esclerosis Múltiple no es objetiva ya que encontramos 2 pacientes con variedad Remitente Recurrente, 2 pacientes con variedad Secundariamente Progresiva y un paciente con variedad Primariamente Progresiva.

Lo que corresponde a variedad Remitente Recurrente se presentó en el 40% (n=2), la variedad Secundaria progresiva se presentó en el 40% (n=2) y la variedad Primariamente Progresiva en el 20% (n=1) de los pacientes en quienes se asocio la presencia de epilepsia. Gráfico 3.

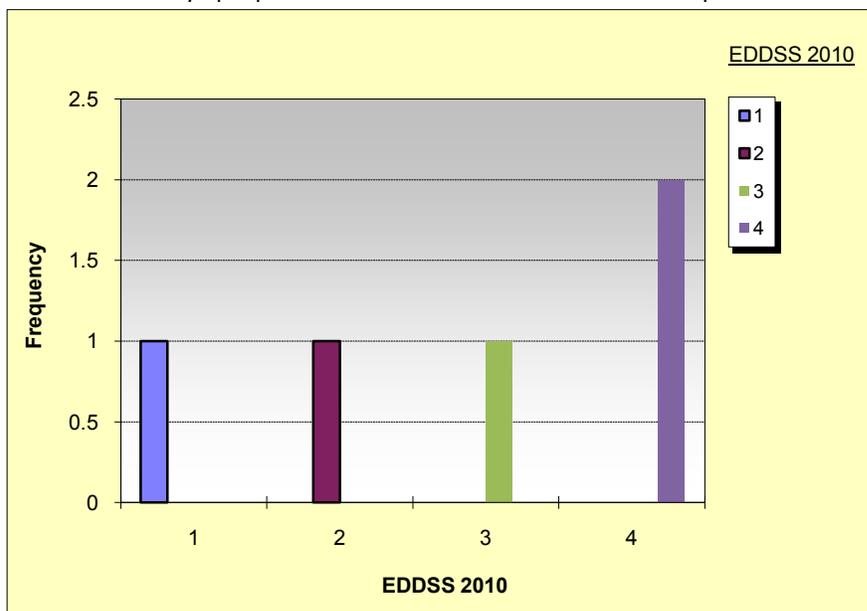
Gráfico 3. Distribución por sexo de pacientes con Diagnostico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia



ESTADIO CLINICO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE MEDIDO POR EDSS Y EPILEPSIA

En cuanto a la valoración clínica del estado del paciente encontramos con un EDSS de 0 a el 20% de la muestra (n=1), con EDSS de 1 al 20% (n=1), con un EDSS de 8 a un 20% de los pacientes (n=1) y finalmente con un EDSS de 9,5 a un 40% (n=2) de los pacientes de esta muestra.

Gráfico 4. Distribución de pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia en relación al estadio clínico medido por EDSS



NUMERO DE BROTES POR AÑO Y EPILEPSIA

Los pacientes que se encontraron con diagnóstico de Epilepsia y Esclerosis Múltiple en esta muestra de estudio, como se anotó previamente, tres de ellos presentaron formas Progresivas (secundaria y primaria), por lo que clínicamente no se puede establecer en ellos la actividad aguda de la enfermedad en los meses evaluados y poder establecer una correlación en cuanto a la presencia de epilepsia.

Los pacientes con variedad de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, no manifestaron datos clínicos sugestivos de actividad de la enfermedad que se catalogara como brote evaluado en 2010.

INICIO DE SINTOMAS DE ESCLEROSIS MULTIPLE Y PRESENCIA DE EPILEPSIA

En los pacientes estudiados la edad media de inicio de los síntomas de Esclerosis múltiple, fue a los 23,6 años (DS 10,4), con un mínimo de 14 años y un máximo de 36 años. El diagnóstico establecido de Esclerosis múltiple en estos pacientes se

realizó en una edad media de 30,2 años (DS 11,38), con una edad mínima de 15 años y máxima de 43 años. La edad media de inicio de la epilepsia en este grupo de pacientes es a los 33,8 años (DS 12,5) con una edad mínima de 20 años y máxima de 49 años.

La media del tiempo entre el inicio de la Esclerosis Múltiple y la presencia de epilepsia fue 9,7 años con un mínimo de 0 meses (debut de Esclerosis con epilepsia) y un máximo de 28 años.

En cuanto al tiempo de evolución entre la Esclerosis Múltiple y el inicio de crisis epilépticas, encontramos un caso en el que el paciente debuta con epilepsia y dentro de sus estudios paraclínicos se encuentran datos laboratoriales y radiológicos que permiten concluir Esclerosis Múltiple.

CARACTERISTICAS DE EPILEPSIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE

El tipo de crisis que se registraron en los pacientes detectados fue con una distribución similar entre las Crisis Parciales Complejas se presentaron en un 40% (n=2) y las Crisis Motoras simples en un 40% (n=2), un solo caso presento Crisis Tónicas Generalizadas que corresponde al 20% (n=1), pero electroencefalográficamente, las manifestaciones son focales.

Podemos concluir que los pacientes cursan con crisis focales que en uno de ellos se generaliza secundariamente. Gráfico 4

En cuanto al manejo de la Epilepsia con farmacoterapia encontramos que se uso fármacos de primera generación de tipo Carbamazepina en el 40% (n=2) uso este tratamiento; Valproato de Magnesio se uso en el 40% de los pacientes (n=2); Fenitoina se usó en el 40% de los pacientes (n=2); los pacientes que usaron manejo antiepiléptico con fármacos de segunda generación usaron en igual frecuencia Levetiracetam y Lamotrigina en el 20% (n=1). El 80% (n=4) requirieron manejo con politerapia y un 20% (n=1) usó monoterapia. Gráfico 5

Gráfico 4. Distribución de pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia según el tipo de crisis

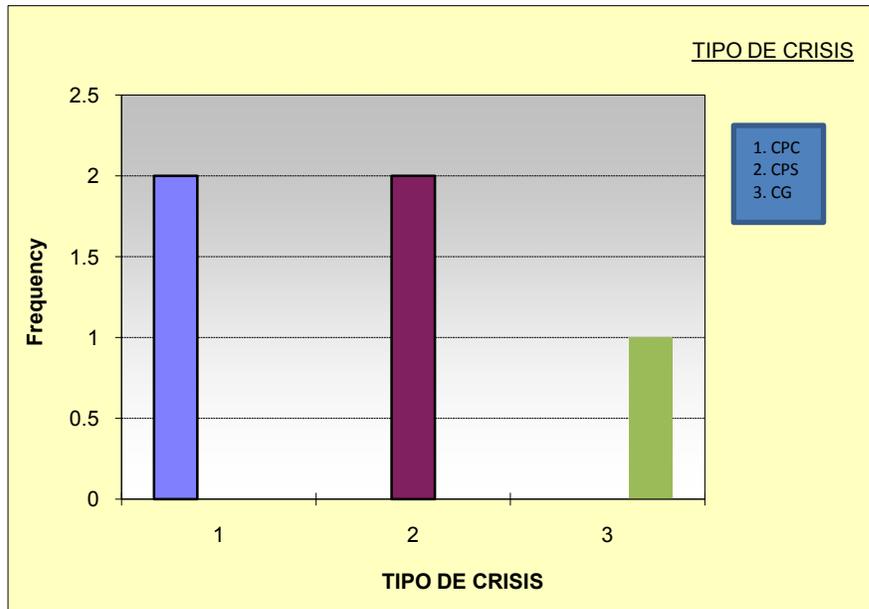
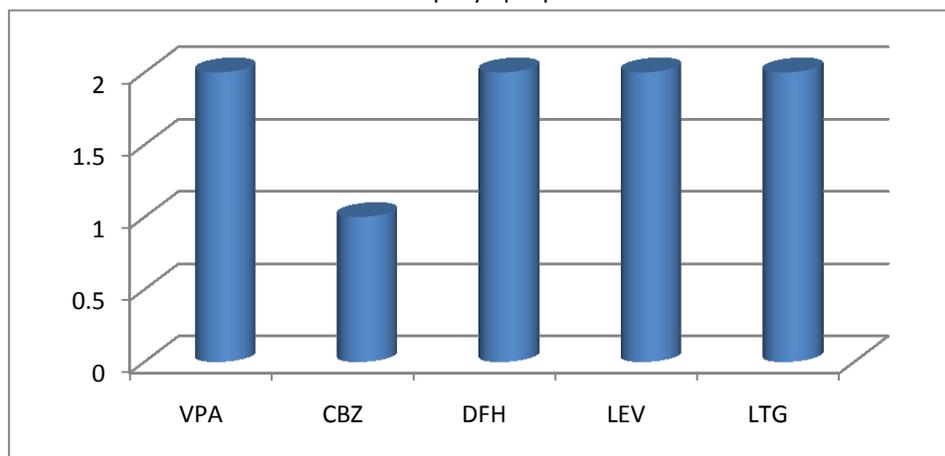


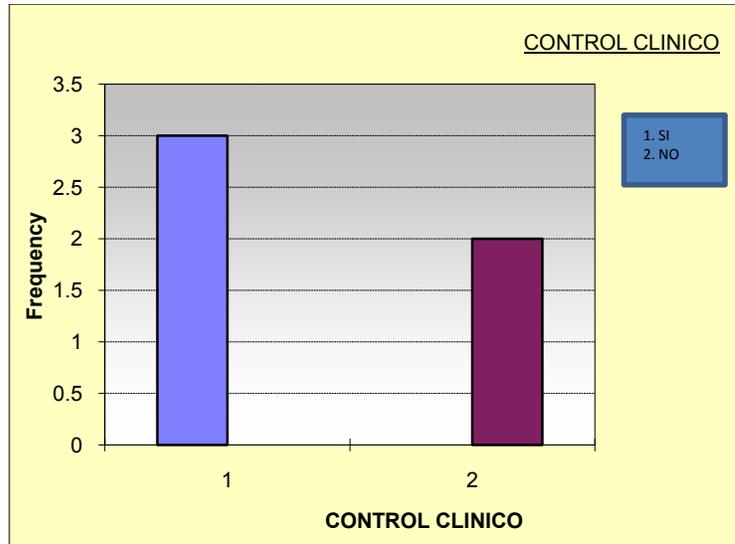
Gráfico 5. Distribución de FAE utilizado en pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia



CONTROL CLINICO DE LA EPILEPSIA

El 60% (n=3) lograron control clínico de la epilepsia mientras el 40% (n=2) se consideró de difícil control por no lograrse el control de las crisis. Gráfico 6.

Gráfico 6. Control clínico de Epilepsia en pacientes con Diagnostico de Esclerosis Múltiple y Epilepsia

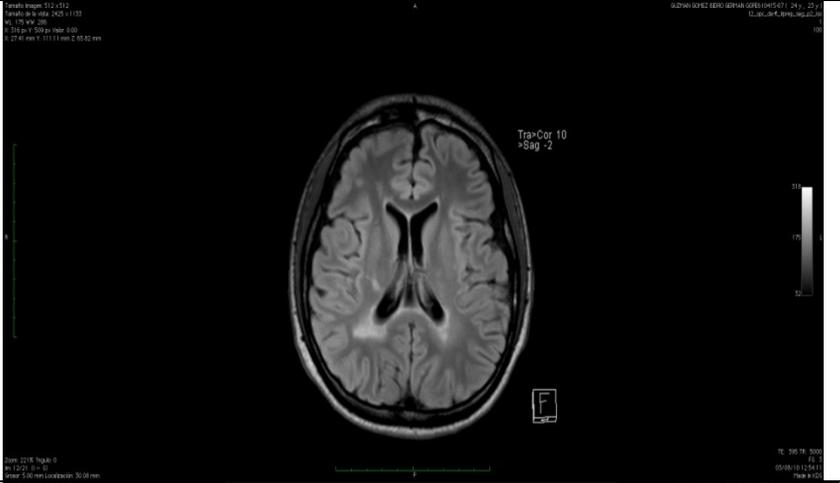
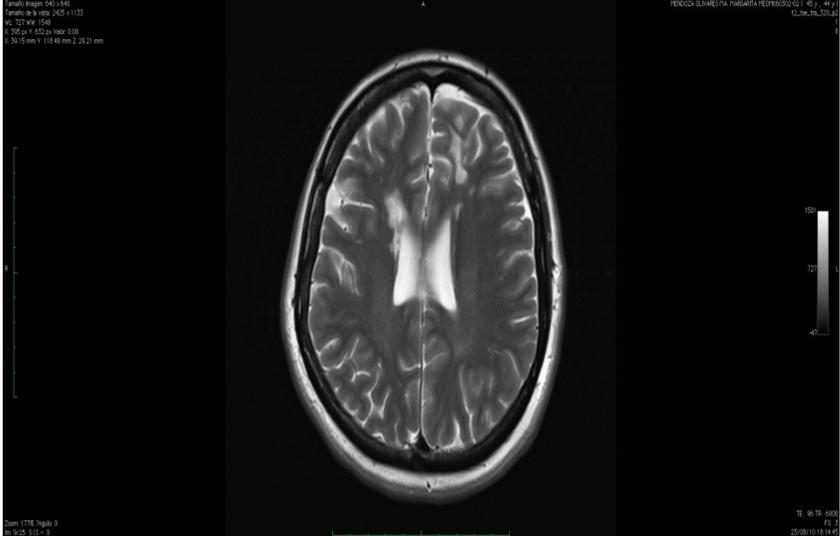


CARACTERISTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

Los estudios de electroencefalograma que se resumen en la Tabla 1.

Paciente	REGISTRO ELECTROENCEFALOGRAFICO	LESIONES DESMIELINIZANTES
1	Actividad frontotemporal bilateral	Corona radiada, centro semioval, subcorticales en región frontoparietal bilateral y temporal derecha, periventriculares, cuerpo caloso.
2	Actividad Focal Temporal derecha	Periventriculares, Subcortical frontoparietal bilateral, cuerpo caloso.
3	Ondas lentas generalizadas	Atrofia corticosubcortical, lesiones confluentes periventriculares
4	Ondas lentas frontotemporales	Atrofia corticosubcortical, lesiones periventriculares y

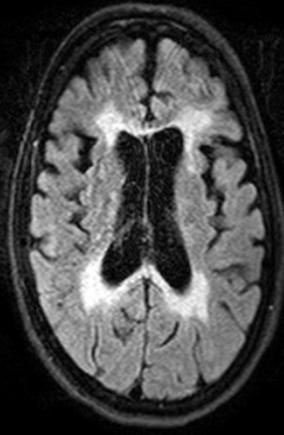
		cuerpo calloso.
5	Ondas lentas de predominio frontal	Lesiones corticales y subcorticales supratentoriales confluentes, cuerpo calloso.

Paciente	ESTUDIO DE IMAGEN	
1	<p>Series: Image 212_212 Tamaño de la serie: 242 x 133 # de cortes: 24 # de cortes por imagen: 8 # de cortes por imagen: 2, 65, 62 mm</p> 	
2	<p>Series: Image 178_178 Tamaño de la serie: 242 x 133 # de cortes: 24 # de cortes por imagen: 8 # de cortes por imagen: 2, 65, 62 mm</p> 	

4

Formato imagen: 256 x 256
Formato de imagen: 192 x 192
W: 89 W: 179
L: 102 cm: 1.28 cm: 1.00
L: 19.02 mm T1: 10 mm T2: 23.66 mm

APDOOR SANCHEZ TA. DEL PLUM A



Sum: 4338 T2puls 8
Im: 11/22 11+ 03
Anat: 2.10 mm Localizador: 2.10 mm

6. DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada en el presente estudio es de 4.88%, similar a la reportada por los estudios previos que ha abordado este tema^{1,2,4}.

La existencia en el incremento del riesgo de Epilepsia en pacientes con Esclerosis Múltiple, ha sido cuestionada¹⁰, pero nuestros resultados apoyan lo que con más frecuencia se comenta en la literatura mundial, respecto a que los pacientes con Esclerosis Múltiple tienen un riesgo incrementado de presentar epilepsia en relación a la población general y esto se explicaría por la presencia de lesiones de la sustancia gris cortical, por un mecanismo de lesión independiente al que se presenta en la sustancia blanca^{1,2,4}.

El tipo de crisis que encontramos en los pacientes estudiados son crisis focales aunque en un caso se presenta como crisis tónicas generalizadas, el patrón electroencefalográfico de este paciente, mostró ondas lentas frontales y temporales bilaterales, por lo que es muy probable que el origen sea focal, esto coincide con lo reportado en otros estudios^{12,4,9,10,11}.

Las características demográficas de los pacientes que tiene epilepsia asociada a la Esclerosis Múltiple, no muestran diferencia con las cohortes de pacientes que solo padecen Esclerosis Múltiple.

En cuanto a la variedad de Esclerosis múltiple que se asocia con mayor frecuencia a Epilepsia, en nuestro estudio, son las formas remitente recurrente y secundarias progresivas, similar a lo reportado en estudios similares^{1,9,10,21}.

Los pacientes que presentaron epilepsia asociada a la Esclerosis múltiple, encontramos una mayor asociación con fases avanzadas de la esclerosis múltiple ya que en 3 de los pacientes el EDSS es igual ó mayor de 8, lo que muestra que el grado de afectación clínica del paciente está limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Con esta información podemos esperar que la frecuencia de presentación de epilepsia sea más alto mientras mayor sea la evolución de la Esclerosis Múltiple.

Encontramos también que existe una relación entre la presencia de epilepsia y la severidad de las lesiones en resonancia magnética, ya que nuestros pacientes con

epilepsia tenían muchas lesiones en la resonancia, esto puede ser explicado de dos formas, una de ellas es que el paciente curse una enfermedad muy agresiva desde su inicio y la otra, es que la enfermedad hubiera iniciado desde hace varios años y que el diagnóstico se hubiera establecido años después del inicio del padecimiento, este puede ser el caso de la paciente que cuyo estudio se inicio como crisis de inicio tardío y que al momento de hacer el estudio de resonancia magnética tenía lesiones compatibles con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, presencia bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y tiempo después manifestaciones clínicas características de diseminación en tiempo y espacio de la Esclerosis Múltiple.

El manejo farmacológico de las crisis en los pacientes estudiados, muestra que se uso drogas de primera generación y cuando se decidió asociar a esta monoterapia se usó otro fármaco de primera o segunda generación, solo un caso tiene tratamiento en monoterapia, con fármaco de primera generación; la decisión de iniciar politerapia especialmente en los casos con EDSS de 9,5 se debió a que los pacientes presentaron estado parcial continuo en dos casos.

En los pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente, parece no haber asociación de las crisis con actividad de la enfermedad desmielinizante ya que en los dos pacientes con esta forma de Esclerosis, aunque existe la asociación con epilepsia, ambas enfermedades se encuentran controladas.

De estos pacientes, 3 lograron permanecer libres de crisis y en 2 de ellos en los que no se logro control clínico de las crisis presentaban EDSS de 9,5 por lo que se puede establecer asociación con la progresión de la enfermedad y un mal control de crisis.

Los estudios de electroencefalograma que se describen en estos pacientes reportan la presencia de actividad cerebral anormal especialmente en regiones frontales y temporales en los pacientes en los que se logró control clínico de la epilepsia, al contrario en los pacientes en los que encontró actividad lenta generalizada no se logró control clínico de las crisis.

En todos los pacientes con EDSS superior a 8, se encontraron lesiones desmielinizantes subcorticales en regiones que abarcan todos los lóbulos cerebrales, en los pacientes con EDSS inferior se encontraron lesiones

subcorticales en regiones frontales y temporales bilaterales, algunas de ellas con actividad de la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que la Epilepsia es más común en pacientes con Esclerosis Múltiple que en la población general, con una prevalencia de 4,88%.

Las características demográficas de la población estudiada es similar a las características reportadas en cohortes de pacientes con Esclerosis Múltiple.

Las variedades de esclerosis múltiple con las que se asocio la presencia de Epilepsia, son Remitente Recurrente y Secundariamente Progresiva.

Parece existir un incremento en el riesgo de padecer Epilepsia, en los pacientes que tienen un mayor grado de discapacidad medido por el EDSS.

Los pacientes con Epilepsia y Esclerosis Múltiple, en nuestro estudio muestran un intervalo de 9,7 años en los que el paciente inicia clínicamente con esclerosis Múltiple y manifiesta Epilepsia, esto es variable ya que encontramos un caso en el que el paciente debuta con Epilepsia y posteriormente el comportamiento de la enfermedad se presenta con recurrencias de otros síntomas neurológicos.

El tipo de crisis que encontramos son crisis focales, basados en la clínica y el patrón electroencefalográfico que muestra que el origen de las crisis es focal.

8. AGRADECIMIENTOS

A mis profesores que con sabiduría han guiado mi paso por el camino de la Neurología.

A todos y cada uno de quienes han confiando en mi.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Dumas Viveiros Cynthia, Papais Alvarenga R, Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients, *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(5):731-736
2. Kelley Brendan J., Rodriguez Moses, Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management, NIH Public Access, *CNS Drugs*. 2009 ; 23(10): 805–815. doi:10.2165/11310900-000000000-00000.
3. Franca Tecchio, y col, Intra-cortical connectivity in multiple sclerosis: a neurophysiological approach, *Brain* (2008), 131, 1783^1792
4. Sotgiu Stefano, Murrighile Maria R, Constantin Gabriela, Treatment of refractory epilepsy with Natalizumab in a patient with multiple sclerosis. Case report, Sotgiu et al. *BMC Neurology* 2010, 10:84
5. Blevins G, Martin R. Future immunotherapies in multiples sclerosis. *Semin Neurol* 2003; 23:147-58
6. Braley WG, *Neurology in Clinical Practice*, editorial Elsevier, 5ta edición, pag 1583 – 1613
7. Oger Joel, *Seminars in Clinical Neurology*, Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist, World Federation of Neurology
8. International League Against Epilepsy, Syndromes and Epilepsies. Consultado el 12 de febrero de 2011, <http://www.ilae-epilepsy.org/visitors/centre/ctf/CTFSyndromes.cfm>
9. Charles e. Miley, Francis m. Forster, Paroxysmal signs and symptoms in Multiple Sclerosis, *Neurology*, may 1974 24:458
10. Nyquist Paul A., y col, Incidence of Seizures in Patients With Multiple Sclerosis: A Population-Based Study, *Mayo Clin Proc*. 2002;77:910-912
11. Thompson A J, Kermod A G, Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1317-1320
12. Engelsen Bernt, Gronning Marit, Epileptic seizures in patients with sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated, *Seizure* 1997; 6, 377-382
13. Greenberg Benjamin, Bhupendra O. Khatri, Kramer John F., Current and Emerging Multiple Sclerosis Therapeutics, *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16 (5): 58-77
14. Brodie Martin J. y col, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009, *Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
15. Rowan James, conceptos basicos de eeg editorial elseiver, pag. 13-85
16. Nuñez O. Lilia, Plascencia A Noel, Malagón V. Jorge, *Epilepsia*, una perspectiva Clínica, editorial Prado, pag. 53 – 67, 125-136
17. Gaspari M, Roveda G et al . An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial Intelligence in Medicine* 2002;25:187-210.
18. Kurtzke JF (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology* 33 (11): 1444–52. PMID 6685237
19. Poser Charles M., Brinar Vesna V., Epilepsy and multiple sclerosis, *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 6–12
20. Filippi M., Rocca M.A., MR Imaging of Gray Matter Involvement in Multiple Sclerosis: Implications for Understanding Disease Pathophysiology and Monitoring Treatment Efficacy, *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1171–77, Aug 2010
21. Martínez-Juárez Iris E. y col, Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms, *Epilepsy Research* (2009) 84, 250–253, © 2009 Elsevier
22. Jeroen J G, Barkhof Frederik, Grey matter pathology in multiple sclerosis, *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–51
23. Koch Marcus, Uyttenboogaart Maarten, Polman Susan, De Keyser Jacques, Seizures in multiple sclerosis, *Epilepsia*, 49(6):948–953, 2008 doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01565.x
24. Zaccara G., Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment, *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 1–15 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01146.x
25. Wegner Christiane, Stadelmann Christine, Gray Matter Pathology and Multiple Sclerosis, *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2009, 9:399–404

26. Sosa Hernandez J., Ramos Peak J., Corona Vásquez T., Epilepsia en Esclerosis Múltiple, Arch Neurocién Mex 1999; 4 (2): 77-80
27. Catenox H, Maignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C, Vukusic S. La Esclerosis Múltiple y epilepsia, Mult Scler. 17 de enero de 2011. 17(1):96-102

ANEXO 1

PACIENTE	EDAD	SEXO	VARIEDAD EM	EDAD INICIO SINTOMAS	EDAD DE DX DE EM	EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS	TIEMPO DE EVOLUCIO N DE LA EM/1ERA CRISIS	TIPO DE CRISIS	EEG	FAE	CARGA DE LESIONES POR RMN	CONTROL CLINICO
GUZMAN GOMEZ SIDRO GERMAN	22	M	RR	21	22	22	0.5	CPM	Actividad frontotemporal bilateral	CBZ 200 X3	Corona radiada, centro semioval, subcorticales en región frontoparietal bilateral y temporal derecha, periventriculares, cuerpo calloso.	SI
MENDOZA OLVARES MARIA MARGARITA	43	F	RR	14	43	42	28	CPC-SG	Actividad Foca Temporal derecha	vpa 200x3/LTG 75x2	Periventriculares, Subcortical frontoparietal bilateral, cuerpo calloso.	SI
CHAVEZ TRUEBA MARTHA	21	F	SP	14	15	20	6	CMotorS	Ondas lentas generalizadas	VPA 400x3/LEV 1.5x2/dfh250x3	Atrofia cortico subcortical, lesiones confluentes periventriculares	NO
AMADOR SANCHEZ MARIA DEL PILAR	50	F	SP	33	35	49	14	CLONICA G	Ondas lentas frontotemporales	LEV 1X2/LTG 100X2	Atrofia cortico subcortical, lesiones periventriculares cuerpo calloso.	SI
GOMEZ YAÑEZ JUANITA CLAUDIA	44	F	PP	36	36	36	0	CPM	Ondas lentas de predominio frontal	CBZ 200 X3 / DFH 100mgX3	Lesiones corticales y subcorticales supratentoriales confluentes, cuerpo calloso.	SI

TABLE 1-1 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for Multiple Sclerosis Diagnosis
Two or more attacks; ^a objective clinical evidence of two or more lesions	None ^b
Two or more attacks; ^a objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^c <i>or</i> • Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>or</i> • Await further clinical attack^a implicating a different site
One attack; ^a objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^e <i>or</i> • Second clinical attack^a
One attack; ^a objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^c <i>or</i> • Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^e <i>or</i> • Second clinical attack^a

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is “possible MS”; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is “not MS”.

^aAn attack is defined as an episode of neurologic disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.

^bNo additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are *negative*, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

^cMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues (1997) and Tintoré and colleagues (2000).

^dPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased immunoglobulin G index.

^eMRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(pt 11):2059–2069.

Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4):702–706.

From Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005; 58:840–846. Reprinted with permission from John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 2005, American Neurological Association.

ANEXO 3

TABLE 1-3 2005 Revisions to the McDonald Criteria for Progressive-onset Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Diagnostic Criteria
Insidious neurologic progression suggestive of multiple sclerosis	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) <i>and</i> Two of the following: <ul style="list-style-type: none">• Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive visual evoked potentials)^a• Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions)• Positive CSF^b

^aAbnormal visual evoked potentials of the type seen in multiple sclerosis.

^bPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased immunoglobulin G index.

From Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58:840–846. Reprinted with permission from John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 2005, American Neurological Association.

ANEXO 4

TABLE 3-1 Current US Food and Drug Administration–Approved Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Drug	Dosing	Mode of Action	Adverse Effects	Precautions	Pregnancy Category
Interferon beta-1a					C
(Avonex)	30 μ g IM once a week	Promotes $T_H1 \rightarrow T_H2$ shift	Leukopenia LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
(Rebif)	44 μ g SC 3 times a week	Promotes $T_H1 \rightarrow T_H2$ shift	LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
Interferon beta-1b					
(Betaseron/ Extavia)	8 mIU SC every other day	Has antiviral/ anti-inflammatory properties	LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
Glatiramer acetate (Copaxone)	20 mg SC every day	Promotes suppressor cells of T_H2 Bystander suppression Possibly promotes brain-derived neurotrophic factor production	Injection site reactions		B
Mitoxantrone	12 mg/m ² maximum dose 140 mg/m ²	Antineoplastic-anthracenedione class	Leukemia (0.44%–0.67%) Congestive heart failure	Preexisting heart failure or immunodeficiency	X
Natalizumab (Tysabri)	300 mg IV monthly	Prevents activated T cells from crossing the blood-brain barrier	1:1000 risk of progressive multifocal leukoencephalopathy	HIV-positive status or other immunodeficiency	C
SC = subcutaneous; LFT = liver function test; T_H1 = helper T cell type 1; T_H2 = helper T cell type 2.					

ANEXO 5

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarles en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= muerte por esclerosis múltiple