



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

**TÍTULO DE LA TESIS:  
FACTORES PRONÓSTICO PARA LA PROGRESIÓN DE LA  
ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA A FORMAS RECURRENTE,  
MULTIFÁSICA Y A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
DE PEDIATRÍA CMN SXXI.**

**PRESENTA:**

**DRA. LOMAN ZUÑIGA VERÓNICA**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**

**TUTOR:**

**DR. SANCHEZ VACA GERARDO**

Neurólogo Pediatra

Jefe del servicio de Neurología Pediátrica

**CO-TUTOR:**

**DR. VILLASIS KEEVER MIGUEL ANGEL**

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

Hospital de Pediatría C.M.N. SXXI

MÉXICO, D.F. A 8 DE ABRIL DEL 2014



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.

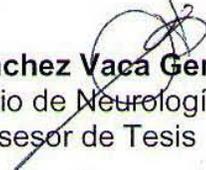
**TESIS: FACTORES PRONÓSTICO PARA LA PROGRESIÓN DE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA A FORMAS RECURRENTES, MULTIFÁSICA Y A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI.**

**SINODALES.**



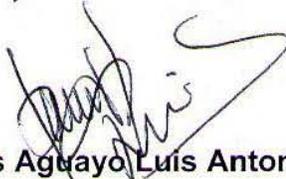
**Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola**

Directora de Educación e Investigación en Salud.



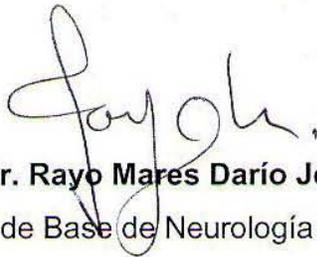
**Dr. Sánchez Vaca Gerardo**

Jefe del servicio de Neurología Pediátrica  
Asesor de Tesis



**Dr. Arenas Aguirre Luis Antonio**

Médico de Base de Neurología Pediátrica.



**Dr. Rayo Mares Darío Jesús**

Médico de Base de Neurología Pediátrica.



**Dr. Muñoz Montufar Juan Pablo**

Médico de Base de Neurología Pediátrica.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/11/2013

Carta Dictamen

Página 1 de 1

**DR. GERARDO SÁNCHEZ VACA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FACTORES PRONÓSTICO PARA LA PROGRESIÓN DE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA A FORMAS RECURRENTE, MULTIFÁSICA Y A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2013-3603-53</b>

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme la vida, salud, por ser mi apoyo y la luz de mi camino.

A mis padres (Antonio y Rosa María) por ser el pilar de nuestra hermosa familia, por enseñarme a amar, a trabajar, a luchar, a vivir, a brillar... porque son mi mayor ejemplo de vida.

A mis hermanos Oscar y Edgar por ser mi mayor orgullo, mis dos cachitos de cielo.

A mí amado esposo (Héctor) por estar siempre conmigo corazón con corazón, alma con alma, por dedicar su vida a hacerme siempre feliz. Porque pese a la distancia a los obstáculos encontramos la forma de salir adelante ... con amor.

A toda mi familia en especial a mis abuelos (Cleofas y Rosita) porque siempre han sido un gran ejemplo de vida, por confiar en mí, por apoyarme a cada paso, por amarme como yo a ellos.

A mí amada abuelita "Catoshca" porque siempre con su cariño, con su amor, con su comida deliciosa, con sus cuidados crecimos mis hermanos y yo. Porque su presencia y su partida nos hizo más fuertes. *Porque:*  
"siempre será el tronco invulnerable y nosotros las ramas"... J.S.

A mis profesores el Dr. Sánchez por enseñarme el arte de la Neurología pediátrica, por enseñarme a ser humilde, humana. Al Dr. Rayo por confiar en mí desde el primer momento, por sus enseñanzas, por compartir su experiencia, por ser un gran amigo siempre. Al Dr. Arenas porque siempre tenía un consejo acertado, una gran experiencia, porque es un una persona y un médico brillante. Al Dr. Muñoz por su amistad, su apoyo en los triunfos y en las derrotas, por sus enseñanzas.

A mis amigos y compañeros de vida (Penny, Victor, Carlos, Itz, Ara), porque doy gracias a Dios por haberme permitido conocerlos.

## ÍNDICE

---

<b>Resumen</b>	6
<b>Antecedentes</b>	8
<b>Planteamiento del problema</b>	19
- <b>Pregunta de investigación</b>	
<b>Objetivos</b>	20
<b>Justificación</b>	21
<b>Hipótesis</b>	22
<b>Material y métodos</b>	23
<b>Descripción general del estudio</b>	29
<b>Aspectos éticos</b>	30
<b>Resultados</b>	31
<b>Discusión</b>	41
<b>Conclusión</b>	51
<b>Bibliografía</b>	52
<b>Anexos</b>	55

---

## RESUMEN.

**Factores pronóstico para la progresión de la Encefalomiелitis aguda diseminada a formas recurrente, multifásica y a Esclerosis múltiple en pacientes del Hospital de Pediatría C.M.N. SXXI.**

**Autores; Dr. Sánchez Vaca Gerardo<sup>1</sup> Dr. Villasis Keever Miguel Angel<sup>2</sup>, Dra. Loman Zuñiga Verónica.<sup>3</sup>**

**Adscripción: Jefe de servicio de Neurología pediátrica<sup>1</sup>, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica<sup>2</sup>, Residente de 2 °año de Neurología pediátrica.<sup>3</sup>**

**Introducción:** La encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) es un trastorno desmielinizante, inflamatorio, inmunomediado; el cual está precedido por una infección viral o inmunización previa; afectando la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal. Se reporta una incidencia promedio de 0.4/100.000/año entre individuos menores de 20 años. Puede ocurrir a cualquier edad con un promedio de presentación que varía entre 5 a 8 años. La mayor frecuencia de la enfermedad es en varones (1.8:1). Clínicamente se presenta como un cuadro polisintomático de curso típicamente monofásico con un pronóstico favorable y la mejoría se produce tras el tratamiento esteroide. El primer episodio de EMAD difícilmente se diferencia de la Esclerosis múltiple (EM) ambas son las enfermedades desmielinizantes más frecuentes en la infancia. En el seguimiento a largo plazo es necesario plantear la progresión a formas recurrente, multifásica y EM; sin embargo son pocos los estudios en donde se plantean los factores pronóstico para la progresión a las diferentes formas de presentación.

**Objetivo:** Identificar los factores en el momento de la primera evaluación que determinen el pronóstico para la progresión de la Encefalomiелitis aguda diseminada en niños hacia formas recurrente, multifásica y a Esclerosis múltiple. Describir el curso clínico y pronóstico de los niños con EMAD.

**Metodología:** El estudio se realizó del 2008 a septiembre del 2013 con apoyo del servicio de Neurología Pediátrica y la Unidad de Investigación en Epidemiología clínica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó un estudio de cohorte, longitudinal, observacional, analítico y retrospectivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de EMAD con edad comprendida de 1 año a los 16 años 11 meses atendidos en el servicio de neurología pediátrica. Se incluyeron un total de 37 pacientes, realizándose un muestreo probabilístico, por conveniencia. **Los criterios de inclusión** fueron: pacientes con diagnóstico de EMAD según los criterios propuestos por *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group 2007*, pacientes que contaron con expediente completo que contenía: evolución clínica del paciente, tratamiento, estudios de neuroimagen (TAC de cráneo y/o IRM), estudios neurofisiológicos completos, pacientes con seguimiento mínimo de 3 meses en la consulta externa de neurología posterior al evento inicial. **Los criterios de exclusión** fueron: pacientes con padecimientos neurológicos previos al diagnóstico de EMAD (enfermedades desmielinizantes o pacientes con evidencia radiológica de procesos destructivos de la sustancia blanca), niños con síndromes monosintomáticos previos (neuritis óptica o miелitis transversa), pacientes con neuroinfección (bacteriana o viral documentada en evento inicial). Las variables del estudio fueron: **Variable dependiente:** Grupo con progresión y grupo sin progresión. **Variables independientes:** edad, género, antecedente hereditario de EM, manifestaciones neurológicas, hallazgos en imagen de resonancia magnética de cráneo (IRM), hallazgos en tomografía de cráneo (TAC), hallazgos en potenciales evocados

visuales (PEV), en potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), en potenciales evocados somatosensoriales (PESS), en velocidad de conducción nerviosa (VCN); tipo, dosis y tiempo de administración de tratamiento. **Variables universales:** factores precipitantes, estación del año, tiempo de instalación del cuadro clínico, fase prodrómica, tiempo de mejoría clínica, días de hospitalización, estancia hospitalaria en unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), complicaciones y tiempo de vigilancia. El **análisis estadístico** se llevo a cabo por medio de un análisis descriptivo de las variables cualitativas utilizando números absolutos y porcentuales. Para en análisis de las variables cuantitativas se utilizó la mediana. Para el análisis inferencial (comparación de los factores entre el grupo que progresa y no progresa) para las variables cualitativas se utilizó prueba exacta de Fisher y Chi cuadrada. El estudio se apegó íntegramente a los lineamientos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de la República Mexicana en su Título 17 considerándolo sin riesgo y fue aprobado por el Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud con el número de registro: R – 2013 -3603 -53.

**Resultados:** Se analizaron 37 pacientes de los cuales 22 (54.9%) fueron del género femenino y 15 (40.6%) masculino. La mediana de edad fue de 6 años, con un rango de edad de 1 – 15 años. La forma de presentación monofásica se reportó en 60% de los pacientes y las formas recurrentes y/o multifásicas en 40%. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron la alteración del estado de conciencia 94.6%, el déficit motor 78.3%, los signos piramidales 80%, la alteración de los nervios craneanos 64.9%, las crisis convulsivas 40.5% y la ataxia cerebelosa 32.4%. Se identificaron 3 grupos radiológicos en la IRM de cráneo: Grupo A: 15.2%, Grupo B: 57.6%, Grupo C 27.2%. Las complicaciones se observaron en 30 (78.3%) pacientes siendo las más frecuentes el trastorno de conducta 48.2%, déficit motor 44.9%, epilepsia 41.3%. La mortalidad se presentó en 2 (5.4%) pacientes.

**Conclusiones:** En general no se observaron factores relacionados con la progresión hacia formas recurrentes, multifásicas y a EM; sin embargo las lesiones periventriculares y pericallosas parecen ser un factor relacionado con la progresión.

**Recomendaciones:** A fin de mejorar la calidad de atención de los pacientes con diagnóstico de EMAD se sugiere la realización de un protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes a largo plazo así como manejo multidisciplinario para detección y manejo de complicaciones.

## **ANTECEDENTES.**

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) pueden presentar un amplio espectro de fenotipos clínicos y radiológicos. Constituyen un grupo importante dentro de las condiciones que afectan a niños y adultos jóvenes. La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), la esclerosis múltiple (EM), la neuritis óptica (NO), la mielitis transversa y la neuromielitis óptica son algunos ejemplos de este grupo de condiciones, cuyos criterios diagnósticos son objeto de revisión permanente. Con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico radiológico ha incrementado el reconocimiento de diferentes condiciones desmielinizantes en pacientes pediátricos. La EMAD y la EM son las enfermedades desmielinizantes más frecuentes en pediatría.<sup>1</sup>

La EMAD es un trastorno desmielinizante inflamatorio, inmunomediado el cual está precedido por una infección viral o inmunización en el mes previo, afectando la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal. Clínicamente se presenta como un cuadro clínico polisintomático de curso típicamente monofásico. El primer episodio de EMAD difícilmente se diferencia de la EM; especialmente en los adolescentes. La evolución del cuadro ayuda a establecer el diagnóstico.<sup>2,3</sup>

En ausencia de un marcador biológico específico, el diagnóstico se sustenta en las características clínicas las cuales se basan en los criterios propuestos por el *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG 2007) y las lesiones observadas en la imagen de resonancia magnética (IRM).<sup>4</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

La epidemiología de EMAD ha cambiado desde la descripción original realizada por Lucas<sup>5</sup> en el siglo XVIII. Entonces se refería que la EMAD como una enfermedad que comúnmente seguía a infecciones frecuentes en los niños; tales como sarampión, viruela y varicela; siendo asociada con alta morbilidad y mortalidad. En una serie de casos reportado en 1931 en *The Lancet*, Mc Alpine<sup>6</sup> describe tres series de pacientes con EMAD: 1) post vacunación, 2) después de un proceso infeccioso (sarampión) y 3) espontáneo. La EMAD se presenta según el IPMSSG entre el 22% a 29% de los niños con síndromes desmielinizantes adquiridos.<sup>4</sup> Según lo publicado por Tenenbaum *et al*,<sup>7</sup> en una serie pediátrica de 84 pacientes realizada en Buenos Aires Argentina la EMAD

puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en niños. La edad promedio de presentación varía entre 5 - 8 años. La mayor frecuencia de la enfermedad es en varones (1.8:1), en contraste al habitual predominio femenino descrito en la EM (2:1). Torricelli *et al.*<sup>3</sup> describieron en una casuística de 42 niños diagnosticados con EMAD en el periodo de 1994-2005, un predominio masculino 3:1 (M/F = 25/18) y edades entre 1 - 14 años, con una media de 6.9 años.

Recientemente Leake *et al.*<sup>8</sup> estimaron que la incidencia promedio de EMAD en San Diego es de 0.4/100.000/año entre individuos menores de 20 años; sin embargo es posible que la frecuencia se haya incrementado debido al uso de la IRM.

Es más frecuente en la raza blanca que en la raza negra (6:1); se presenta generalmente en invierno o primavera.<sup>3</sup>

## **FACTORES PREDISPONENTES.**

Se ha reportado evidencia de etiología infecciosa en diversos estudios en donde se ha documentado que el diagnóstico de EMAD se realiza en el contexto de una enfermedad viral o vacunación previa al inicio de los síntomas neurológicos. La frecuencia publicada de signos clínicos de infección o vacunación en las cuatro semanas que preceden al cuadro varía entre 79% y 93%. Lee<sup>9</sup> en una revisión reporta tres estudios en los que se identificaron infección previa en un 72-77% de los pacientes con EMAD. En diversos estudios se reporta un intervalo semejante entre el inicio de los síntomas neurológicos y el evento precipitante que varía entre 1 a 30 días.<sup>1</sup> En general se reporta que los síntomas neurológicos aparecen 4 a 13 días después de la infección o vacunación. Murthy *et. al.*<sup>10</sup> reportan en su serie de 18 pacientes que el 72% tenían historia previa de infección de vías respiratorias superiores (IVRS) de 2 a 4 semanas antes de la presentación de los síntomas, teniendo un rango de 10 días entre la infección y la aparición de los síntomas neurológicos.

Por su parte, Tenenbaum *et al.*<sup>7</sup> describieron los principales eventos precedentes a la EMAD en 84 pacientes encontrando: IVRS (29%), inmunizaciones (sarampión, pertussis 10%); infección gastrointestinal (9%), enfermedad febril no específica (6%), varicela (4%), virus del herpes simple (VHS) (2%), paperas (1%), rubeola (1%), pródromos no definidos

(33%). Con respecto a los casos reportados posteriores a la vacunación se presentan en menos del 5% y han sido asociados a inmunización por hepatitis B, influenza, rabia, DPT, sarampión, varicela, rubeola, paperas, neumococo y polio.<sup>9</sup> Contrario a lo anterior Murthy et al.<sup>10</sup> reportaron en su cohorte de 18 pacientes, de los cuales ninguno tuvo historia previa de vacunación inclusive 3 meses antes al inicio de los síntomas.

Con respecto al evento precedente Torricelli<sup>3</sup> comenta que el 75% de los niños con EMAD tiene antecedente de cuadro febril previo; pero el porcentaje de confirmación del agente (predominantemente viral) es bajo y usualmente no supera el 17-24%. Existe un riesgo diferente de presentar EMAD según el tipo de virus asociado a la enfermedad pero en su cohorte realizada de 18 pacientes sólo en el 29% (12 niños) se logró determinar agente infeccioso asociado varicela (5), *mycoplasma* (2) y VHS (5).

Los virus que se han implicado con mayor frecuencia en la actualidad incluyen coronavirus, virus coxsackie, citomegalovirus, virus de epstein Barr, VHS, virus de hepatitis A, virus de inmunodeficiencia humana, virus de influenza, virus de sarampión, virus rubeola, virus de varicela zoster, virus del este del Nilo. Otros organismo asociados incluyen: *Borrelia burgdorferi*, *chlamydia*, *leptospira*, *mycoplasma pneumoniae*, *rickettsia*, y *streptococcus* del grupo beta hemolítico.<sup>11</sup>

Cabe mencionar que la EMAD aunque a menudo se ha asociado con vacunación reciente o infección, este antecedente no forma parte de los criterios para establecer el diagnóstico.<sup>12</sup>

#### **CUADRO CLÍNICO DE EMAD.**

El cuadro neurológico incluye una encefalopatía de rápida instalación asociada a déficits multifocales en combinación variada. Suele reconocerse una fase prodrómica inespecífica con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, náuseas y vómito, que precede en pocos días el inicio del compromiso del estado de conciencia y meningismo. La instalación del cuadro clínico es rápidamente progresiva, desarrollándose en pocas horas a días, con una media de 4.5 días.<sup>7</sup>

Las características del cuadro neurológico dependen de la distribución de las lesiones en el SNC. Los signos y síntomas más frecuentes son: signos piramidales uni o bilaterales (60-95%), hemiparesia aguda (76%), ataxia (18-65%), alteración de nervios craneanos (22-45%), pérdida visual debida a NO (7-23%), convulsiones (13-35%), alteración de la médula espinal (24%), trastornos del lenguaje (5-21%) y hemiparestesias (2-3%); todos los cuales se acompañan invariablemente de alteración del sensorio; caracterizado por somnolencia, letargo o coma. Las crisis convulsivas se presentan como crisis motoras focales prolongadas.<sup>13</sup> Tenenbaum *et al*,<sup>7</sup> destacaron en 84 pacientes que los signos predominantes fueron hemiparesia (76%), afección de las vías largas (85%) y cambios del estado mental (69%). Lo cual fue similar a lo reportado Torriceli *et. al*.<sup>3</sup> quienes documentaron que la sintomatología clínica principal fue la motora: síndrome piramidal 82%, cuadriparesía 68%, afección de nervios craneales (64%) y ataxia (38%). Mientras que la afección al estado de conciencia fue un signo neurológico inicial en el 50% de los niños pero sólo persistió en el 13%.

Alper<sup>13</sup> realizó una revisión de la sintomatología en donde describió pacientes en quienes además encontró compromiso del sistema nervioso periférico manifestándose como una polirradiculoneuropatía aguda. Esta forma combinada de desmielinización central y periférica ha sido recientemente descrita en 43.6% por ciento de una cohorte de adultos con EMDA; esta condición en pacientes pediátricos es excepcional. La NO se reporta en 12 a 16%.

La severidad del cuadro neurológico puede ser variable. Existen casos de EMAD con cuadros sutiles, irritabilidad inespecífica, cefalea y algún grado de somnolencia, pero otros casos de rápida progresión de síntomas y signos hasta el coma y rigidez de descerebración. La falla respiratoria debida al compromiso del tronco encefálico, se observa entre el 11 - 16 % de los casos.<sup>8</sup>

#### **DIAGNÓSTICO:**

Su diagnóstico se basa en la clínica y con la confirmación del proceso desmielinizante agudo a través de tomografía de de cráneo (TAC) y/o IRM; así como la exclusión de otras patologías. Actualmente se realiza con apoyo de los criterios clínicos y radiológicos propuestos por el IPMSSG 2007<sup>4</sup>, que se exponen en la tabla 1:

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Encefalomiелitis aguda diseminada.**

TIPO	MONOFASICA	RECURRENTE	MULTIFASICA
<b>Criterios clínicos</b>	<p>Un primer evento clínico desmielinizante con inicio agudo o subagudo que afecta múltiples áreas del SNC.</p> <p>La presentación clínica debe ser polisintomática y debe incluir encefalopatía.</p> <p>Definiendo <b>Encefalopatía</b> con 1 o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio conductual (por ejemplo: confusión, irritabilidad excesiva.)</li> <li>-Alteración de la conciencia (por ejemplo: letargo, coma).</li> </ul> <p>Evento debe ser seguido por la mejora, ya sea clínica o en IRM; o ambas cosas, pero puede haber déficit residual.</p> <p>No debe haber historia personal de un episodio clínico previo con características desmielinizantes</p> <p>No hay otras etiologías que puedan explicar el evento.</p> <p>Si tuviese lugar una recaída clínica dentro de las cuatro semanas del retiro del tratamiento corticoide, o dentro de los tres meses desde el evento inicial, dicha recaída será considerada temporalmente relacionada con el mismo cuadro monofásico agudo.</p>	<p>Un nuevo evento desmielinizante que reúne los criterios diagnósticos para EMAD, que inicia tres meses después del evento de EMAD inicial y cuatro semanas después de completar el tratamiento corticoide, con el mismo síndrome clínico y afectando las mismas áreas en la IRM.</p>	<p>EMAD seguida de un nuevo evento clínico que también cumple con los criterios para EMAD pero que involucra nuevas áreas anatómicas del sistema nervioso central, confirmadas por la historia clínica, el examen neurológico y la neuroimagen. Los eventos subsecuentes podrían ocurrir:</p> <p>Por lo menos 3 meses después de la aparición del evento inicial de la EMAD.</p> <p>Por lo menos 1 mes después de finalizar el tratamiento con esteroides.</p> <p>El evento posterior debe incluir una presentación polisintomática incluyendo encefalopatía, con síntomas neurológicos o signos que difieren del evento inicial.</p>
<b>IRM de cráneo</b>	<p>Lesiones focales o multifocales, que predominantemente involucran la sustancia blanca, sin evidencia radiológica de cambios destructivos previos.</p> <p>IRM secuencia FLAIR* o T2 que revela grandes lesiones que son multifocales (1-2 cm de tamaño), hiperintensas y localizadas en las regiones de la sustancia blanca supratentorial o infratentorial; sustancia gris, especialmente están involucrados los núcleos de la base y talamos.</p> <p>En casos raros, la IRM de cráneo muestra una gran lesión única (1-2cm), predominantemente afecta la sustancia blanca.</p> <p>La IRM de la médula espinal puede mostrar lesión o lesiones intramedulares confluentes con un realce variable, además del cerebro anormal.</p>		<p>La IRM de cráneo deberá mostrar las nuevas áreas involucradas. Pero también debe demostrar resolución total o parcial de las lesiones asociadas con el primer evento de la EMAD.</p>

\*FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

Así mismo dentro de las herramientas diagnósticas es importante destacar los hallazgos observados por Tenembaum et al 2002<sup>7</sup> al estudiar a 84 pacientes en los cuales se les realizó inicialmente una tomografía computarizada (TAC) de cerebro que resulto alterada en 65 casos (76%), observándose discretas zonas de hipodensidad en la sustancia blanca cerebral, generalmente mal definidas y particularmente evidentes en aquellos pacientes con lesiones desmielinizantes extensas. Las lesiones hipodensas cerebrales se pudieron detectar por TAC luego de un intervalo promedio de 6.5 días desde el inicio del cuadro; siendo este estudio utilizado como de primera línea antes del advenimiento de la resonancia magnética y en la actualidad continúa siendo un apoyo diagnóstico en los casos que no se cuenta con la misma. Así mismo observó en los estudios de IRM que dependiendo del estadio inflamatorio del cuadro y del compromiso de la barrera hematoencefálica, se puede observar un refuerzo perilesional con gadolinio en las secuencias T1 con contraste, entre el 30 – 100% de los casos. El patrón de refuerzo lesional es también variable: en anillo abierto o cerrado, nodular o puntiforme. El refuerzo meníngeo cerebral o espinal también se ha descrito aunque es poco frecuente.

En este estudio se identificaron cuatro grupos radiológicos en la etapa aguda, que se resumen en la siguiente tabla 2:

**Tabla 2. Patrones de Encefalomiелitis aguda diseminada en IRM de cráneo<sup>7</sup>.**

<b>GRUPO A</b>	Lesiones desmielinizantes pequeñas (diámetro menor a 5 mm).
<b>GRUPO B</b>	Lesiones desmielinizantes grandes, confluentes o tumefactas, las cuales suelen mostrar edema perilesional y efecto de masa.
<b>GRUPO C</b>	Lesiones desmielinizantes bitalámicas simétricas adicionales.
<b>GRUPO D</b>	Encefalomiелitis aguda hemorrágica (EAH).

Los estudios de espectroscopia por IRM han revelado niveles disminuidos de N-acetilaspartato (NAA) y niveles aumentados de lactato en las áreas de señal hiperintensa en IRM-T2, sin aumento de colina, en el estadio agudo de EMAD. Estos hallazgos anormales se recuperan luego de la normalización clínica y neuroradiológica.<sup>14</sup>

### **Hallazgos de laboratorio y electrofisiológicos:**

Los **estudios de laboratorio** en EMAD muestran frecuentemente elevación de marcadores inflamatorios (leucocitosis, aumento de velocidad de sedimentación globular) y linfopenia. El **estudio del LCR** puede ser normal o mostrar alteraciones inespecíficas en 20-80% de los casos (elevación de proteínas y o linforragia) o hallazgos que apoyen neuroinfección bacteriana y viral permitiendo el diagnóstico diferencial. Uno de los hallazgos que mejor diferencia entre EMAD y EM es la presencia de síntesis intratecal de bandas oligoclonales (BOC) de IgG pero que no se observan en el suero. Ocurre en el 60-95% de los pacientes con EM y sólo en 29% de los niños con EMAD. En los infrecuentes casos con bandas IgG positivas se observaron negativización meses después, siendo este estudio no realizado de rutina en todos los centros.<sup>15</sup>

**Estudios neurofisiológicos:** Los potenciales evocados de tallo cerebral (PETC) detectan disfunción de tronco encefálico. Los potenciales evocados visuales (PEV) son una herramienta diagnóstica para confirmar la afección de la vía visual aferente, en especial NO que es generalmente unilateral en la EM y bilateral en la EMAD. El electroencefalograma (EEG) muestra frecuentemente lenificación difusa del ritmo de base en la EMAD. En el 2% de los niños se observa actividad epileptógena. La velocidad de conducción nerviosa (VCN) puede determinar un compromiso del sistema nervioso periférico. Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) permiten establecer la afección medular.<sup>15</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

El diagnóstico diferencial de la EMAD es extenso, pero los cuadros que se deben plantear en primer lugar son la encefalitis y la EM. Otros son: vasculitis del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, leucodistrofias, encefalopatía mitocondrial, leucoencefalopatías secundarias a quimioterapia o radioterapia y mielinólisis osmótica. Una vez descartada la etiología infecciosa es primordial tratar de definir los elementos clínicos y paraclínicos que permitan apoyar el diagnóstico de EMAD diferenciándola de la EM.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO.

No existe un tratamiento estandarizado para EMAD, más allá de las medidas iniciales de sostén. Se han utilizado diferentes terapias inmunosupresoras inespecíficas, similares a las empleadas en las recaídas de EM y otras enfermedades autoinmunes, estas incluyen corticoides, gammaglobulina endovenosa (IGEV) o plasmaféresis. La mayor parte de la información publicada sobre el tratamiento de EMAD, deriva de reportes de casos o pequeñas series. No se ha realizado hasta el momento un ensayo controlado y randomizado para el tratamiento de EMAD.<sup>17</sup>

**Tratamiento corticoide:** Todas las series publicadas describen buena respuesta a los corticoides en dosis altas. Sin embargo, existe una amplia variedad en las formulaciones, rutas de administración, dosis y formas de retiro. La mayoría de las publicaciones que describen en detalle el uso de corticoides a altas dosis, utilizan pulsos de metilprednisolona endovenosa (dosis de 10-30 mg/kg/d hasta dosis máxima de 1g/d) o dexametasona endovenosa (1-1.5 mg/kg) durante 3 - 5 días, seguidos de esquema oral de suspensión de prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral por una a dos semanas con decremento de 2 a 4 semanas. En los casos más graves o de diagnóstico tardío, se acepta prolongar el tratamiento endovenoso hasta completar dos semanas.<sup>18,19</sup> Generalmente la mejoría se evidencia a las 24-48 hrs del inicio de la terapia esteroideal.<sup>19</sup> Torriceli<sup>3</sup> publica en su serie de 38 casos, en donde todos los niños que recibieron tratamiento con metilprednisolona dosis de 20-30 mg/kg/día durante 3-10 días teniendo una respuesta efectiva en el 100% de los casos.

**Inmunoglobulinas:** El uso específico de inmunoglobulina endovenosa (IgEV) en EMAD ha sido reportado con éxito tanto en pacientes pediátricos como adultos, utilizado como monoterapia o en combinación con corticoides.<sup>20</sup> Actualmente la metilprednisolona es la terapia de elección y la Ig es la terapia de segunda línea cuando los corticoides no responden o están contraindicados.

La dosis empleada habitualmente es 1-2 gr/kg, administrada en una dosis única o en un lapso de 3 - 5 días. Se trata de un tratamiento bien tolerado en pacientes pediátricos. Con

respecta a esto Torriceli reportó que una dosis única de inmunoglobulina 2gr/kg sólo tuvo efecto en el 50% de los niños tratados.<sup>3</sup>

**Plasmaféresis:** el uso de plasmaféresis para el tratamiento de EMAD ha sido escasamente publicado y reservado para las formas más severas y con una mala respuesta al tratamiento corticoide. Keegan et al.<sup>21</sup> reportaron la evolución de 59 pacientes con una variedad de condiciones desmielinizantes, incluyendo 10 casos de EMAD, luego de recibir tratamiento con plasmaféresis, describieron una mejoría de moderada a marcada en el 40 por % de los pacientes, ameritando un promedio de siete recambios plasmáticos (rango 2-20).

## **EVOLUCION Y PRONÓSTICO.**

La EMAD típicamente es monofásica con un pronóstico favorable y la mejoría se produce tras el tratamiento con esteroide; existen pacientes con una o más formas de presentación recurrente y multifásica.<sup>15</sup>

Un elemento fundamental para establecer el pronóstico es diferenciar entre EM y EMAD. Al respecto, un estudio registró que el 9.5% de una serie infantil de EMAD evoluciono a EM.<sup>8</sup>

**EMAD no tratada:** algunas series publicadas sugieren que la historia natural de EMAD es de mejoría gradual en semanas en la mayoría de los niños y recuperación completa del 50 – 70% de los pacientes.<sup>3</sup> Sin embargo varios estudios reportan recurrencias con frecuencias que varían del 5.5 al 20% en los pacientes no tratados.<sup>7,16</sup> Siendo importante destacar que en los estudios antes referidos se utilizaron criterios diagnósticos diferentes a los que se utilizan a la actualidad; además de que el seguimiento fue un periodo corto de 18 meses a 6 años; por lo que muchas de las formas de recurrencia o presentación multifásica pudieron ser subdiagnósticas o manejadas como otra enfermedad desmielinizante.<sup>7,10</sup> La evolución final de las formas multifásicas de EMAD se describen en detalle en dos series pediátricas con largo seguimiento. En el estudio de Dale *et al.*<sup>17</sup> el 86 % con formas multifásicas mostró un examen final sin déficit motor.

**EMDA tratada (con corticoide):** los porcentajes de recuperación completa descritos en algunas series pediátricas de pacientes con EMAD varían entre 86%<sup>17</sup> y 92 %<sup>22</sup> De los pacientes con EMAD tratada con corticoide se describe como la secuela más frecuentemente observada el déficit motor focal (10-29%), que varió desde torpeza, ataxia, hemiparesia y ambliopía severa. Los trastornos de conducta y la disfunción cognitiva se han descrito en 6-50% de los niños, pero es posible que estos aspectos estén subestimados. El desarrollo de una epilepsia focal sintomática, con tratamiento antiepiléptico se observó en el 6 % de los pacientes en el estudio de Tenembaum et al.<sup>7</sup>

### **FACTORES PRONÓSTICO PARA PROGRESIÓN.**

Respecto a los factores pronóstico para la progresión a formas recurrentes y multifásicas destacan en estudios descriptivos:<sup>3,7,22,23</sup>

1. Manifestaciones clínicas: inicio fulminante, el deterioro grave del sensorio, la afectación medular, la falla respiratoria, la hipertensión endocraneana, la neuritis óptica unilateral o bilateral y la edad menor de 2 años.
2. Los pacientes con pobre respuesta a los corticoides administrados tempranamente; aquellos en los que los corticoides orales no se administran de 4 a 6 semanas después del tratamiento endovenoso.

Con respecto a los factores pronósticos para la progresión a EM se encuentran el estudio descriptivo de Suppiej *et al.*<sup>24</sup> realizado en una población de 24 niños italianos, en donde identificarón que la presencia de BOC en LCR, enlentecimiento en el EEG, PEV anormales; el evento inicial se asociaba con pobre pronóstico.

Por otra parte Alper et al.<sup>25</sup> demostró que hasta un 35% de los casos típicos de EMAD desarrollarán una EM. Considerando factores pronósticos para desarrollo de EM: ausencia de una infección asociada previa, presencia de BOC en el LCR, lesiones en la IRM con valor predictivo positivo ( $p < 0.001$ , OR=126.8, 95% CI 6.5–2463.4) para el desarrollo de una EM como son: lesiones periventriculares (LPV), existencia simultánea de lesiones que captan contraste y lesiones infratentoriales.

## SEGUIMIENTO.

Para el seguimiento de los pacientes con EMAD posterior al evento inicial: se sugiere la realización de estudio de IRM de cráneo ya que juega un rol fundamental para sostener el diagnóstico; dado que permite demostrar la ausencia de nuevas lesiones y descartar así un proceso desmielinizante crónico o continuo. La resolución completa de las lesiones desmielinizantes luego del tratamiento está descrita entre el 37 – 75% de los pacientes y la resolución parcial entre el 25 – 53%.<sup>8,26</sup>

Pese a lo anterior, no se cuenta con evidencia documentada que indique cada cuánto tiempo se debe seguir el control radiológico de los niños que presentaron un único evento de EMAD. De acuerdo a la experiencia publicada en una cohorte de pacientes pediátricos, sería recomendable evaluar al menos dos IRM adicionales luego de obtener el primer estudio normal, durante los cinco años siguientes a un evento inicial de EMAD.<sup>2,7,27</sup>

Atzori et al.<sup>28</sup> realizaron un estudio en 68 niños italianos quienes presentaron un primer cuadro de desmielinización del SNC; para diferenciar entre un cuadro de EMAD y EM; mostrando que los niños con un cuadro monofásico de EMAD pueden presentar recurrencias frecuentes varios años después; considerado que el tiempo de seguimiento es insuficiente, lo que disminuye la sospecha diagnóstica de EM o en su defecto se continúa considerando erróneamente formas de EMAD. Por su parte Ranzato et al.<sup>29</sup> en la serie de pacientes más grande que se ha publicado, inclusive reportaron un intervalo entre el primer y el segundo ataque en niños con diagnóstico inicial de EMAD fue 1.6 +/- 2.3 años; mientras que en el estudio retrospectivo de Dale et al<sup>17</sup> la media de recaída en 13 niños que desarrollan EM fue 1,1 años (rango 0.2 – 6). Suppiej et al<sup>26</sup> identificaron que 2 de los pacientes que fueron diagnosticados de forma inicial como síndromes clínicamente asilados; fueron reclasificados como EMAD ya que cumplieron los nuevos criterios de la clasificación de IPMSSGG 2007.<sup>4</sup> Tres pacientes presentaron recurrencia después de 3 meses, 2 años y 8 años respectivamente. Así mismo reafirmaron que en el segundo ataque de forma recurrente o presentación multifásica era importante considerar el diagnóstico de EM utilizando los criterios de Mc Donald.

La mortalidad en niños que alcanzaba el 25% hace tres décadas, ahora es inferior al 10%.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Son pocos los estudios que se han dedicado a estudiar la progresión de la Encefalomiелitis diseminada aguda hacia formas recurrente, multifásica y a Esclerosis múltiple; constituyendo estas variantes en etapas agudas formas de presentación grave con morbilidad severa. De tal manera que posterior a un cuadro monofásico de EMAD durante el seguimiento y el manejo es importante poder determinar los factores pronóstico que pudieran estar relacionados con la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM (esta última enfermedad con alta discapacidad). Dentro de estos estudios se encuentra el realizado por Suppiej et al.<sup>24</sup> 2008 en Italia; en donde sólo se reportó que la aparición de grandes lesiones desmielinizantes multifocales en los estudios de neuroimagen, enlentecimiento en el EEG, PEV anormales; en el evento inicial se asociaba con pobre pronóstico. Así mismo son pocos los estudios que se han realizado con seguimiento a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de EMAD en base a los nuevos criterios realizados por la IPMSSG<sup>4</sup> 2007 y en donde se plantea criterios estrictos para considerar un paciente con formas recurrentes y multifásicas; ya que estos pacientes previamente se manejaban con diagnósticos clínicos diferentes al cuadro monofásico inicial y probablemente no se consideraba como progresión a formas recurrentes y multifásicas. Así mismo aún no está establecido, después de cuantos cuadros de presentación recurrentes o multifásicas representa un factor pronóstico mayor para progresión a EM. Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son los factores pronóstico relacionados con la progresión de la Encefalomiелitis aguda diseminada en niños hacia formas recurrente, multifásica y a Esclerosis múltiple?

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVOS GENERALES:**

- Identificar los factores en el momento de la primera evaluación que determinen el pronóstico para la progresión de la Encefalomiелitis aguda diseminada en niños hacia formas recurrente, multifásica y a Esclerosis múltiple.
- Describir el curso clínico y pronóstico de los niños con EMAD.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Determinar si la edad, el género femenino, el antecedente familiar de Esclerosis múltiple y las manifestaciones neurológicas en el evento inicial; constituye factores pronóstico para la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM.
2. Determinar si el tratamiento utilizado en el evento inicial en los pacientes con EMAD constituye un pronóstico para la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM.
3. Determinar si los hallazgos en neuroimagen (IRM y/o TAC) (lesiones desmielinizantes ovoideas periventriculares y pericallosas; lesiones extensas multifocales (tallo cerebral y cerebelo) en el evento inicial constituyen un factor pronóstico para la progresión a las formas recurrente, multifásica y a EM.
4. Determinar si los hallazgos en el LCR (aislamiento microbiológico en el panel viral, detección de bandas oligoclonales) en el evento inicial constituyen factores pronóstico para la progresión a las formas recurrente, multifásica y a EM.
5. Determinar si la alteración en los estudios de neurofisiología (PEV, PEATC, PESS) en el evento inicial constituyen factores pronóstico para la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La EMAD es una de las enfermedades desmielinizantes más frecuentes en pediatría. Un paciente pediátrico con encefalopatía aguda y desmielinización diseminada en el SNC; representa un desafío diagnóstico para el pediatra y el neurólogo pediatra. Teniendo en cuenta que diferentes condiciones inflamatorias pueden mostrar una presentación clínica y radiológica similar; la EMAD debe ser considerada un diagnóstico diferencial. Por este motivo la EMAD constituye tanto en su etapa aguda de instalación, como a largo plazo un área de importante seguimiento e investigación. En la etapa aguda es necesario contar con pruebas diagnósticas que descarten una infección directa del SNC. En el seguimiento a largo plazo es necesario plantear la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM. La importancia de la detección de dicha enfermedad, se han publicado en pocas series pediátricas a nivel internacional las cuales han sido la mayoría series retrospectivas con seguimiento a corto plazo; mientras que a nivel nacional no existe literatura que nos permitan ver la evolución clínica de la población pediátrica mexicana; considerando probablemente a esta enfermedad subdiagnosticada en nuestro país. Si bien la EMAD es una enfermedad con baja incidencia y de curso monofásica en la mayor parte de la población afectada; se presenta habitualmente de forma grave que asume importantes gastos al sistema de salud y determina una morbilidad severa en etapas iniciales. De ahí la importancia del seguimiento de estos pacientes a largo plazo; así como la identificación oportuna de los factores pronósticos que influyan en la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM posterior a un evento inicial de EMAD.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con edad menor a 2 años, del género femenino, antecedente familiar de Esclerosis múltiple y debut con manifestaciones clínicas (neuritis óptica unilateral, falla respiratoria, afección del sistema nervioso periférico, estatus epiléptico, coma y disfunción de tallo cerebral, hipertensión endocraneana) en el evento inicial constituirá un factor pronóstico para la progresión a las formas recurrente, multifásica y a EM.

En los pacientes con EMAD en quienes se retrasa o no se utiliza el tratamiento esteroide como primera línea de tratamiento a dosis altas intravenosa y con descenso gradual vía oral en un periodo de 2 - 4 semanas en el evento inicial; constituirá un factor pronóstico para la progresión a las formas recurrente, multifásica y a EM.

En los pacientes con hallazgos en el LCR (aislamiento microbiológico en el panel viral, detección de BOC) en el evento inicial constituirán factores pronóstico para la progresión a las formas recurrente, multifásica y a EM.

En los pacientes con hallazgos en estudios de neuroimagen en quienes se presenten lesiones desmielinizantes ovoideas periventriculares y pericallosas (IRM: lesiones hiperintensas en secuencias T2/ TAC: imágenes hipodensas); así como lesiones extensas multifocales (en tallo cerebral y cerebelo) al momento del diagnóstico inicial constituyen un factor pronóstico para la progresión a las formas multifásicas, recurrente y a EM.

En los pacientes en quienes se documente PEV (NO unilateral), PESS, PEATC VCN con disfunción en el evento inicial constituirán factores pronóstico para la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**Lugar y fecha de realización del estudio:** Hospital de pediatría de CMN Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con participación del servicio de Neurología pediátrica; durante el período comprendido del año 2008 a septiembre del 2013.

**Diseño:** Estudio de cohorte, longitudinal, observacional, analítico y retrospectivo.

**Universo de trabajo y población en estudio:** Pacientes con diagnóstico de EMAD, con edad entre 1 año a los 16 años 11 meses de edad que acuden a la consulta de Neurología del Hospital de Pediatría en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Criterios de inclusión.**

1. Pacientes con diagnóstico de EMAD según los criterios propuestos por *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group 2007*.
2. Pacientes que cuenten con expediente completo que contenga: evolución clínica del paciente, tratamiento, estudios de neuroimagen (TAC de cráneo y/o IRM), estudios neurofisiológicos (EEG, PEV, PEATC, PESS, VCN).
3. Tres meses de seguimiento como mínimo en la consulta externa de neurología posterior al evento inicial.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que cursen con padecimientos neurológicos previos al diagnóstico de EMAD (enfermedades desmielinizantes o pacientes con evidencia radiológica de procesos destructivos de la sustancia blanca, niños con síndromes monosintomáticos previos neuritis óptica o mielitis transversa).
2. Pacientes con neuroinfección bacteriana o viral documentada en evento inicial.

**Tamaño de la muestra:** Se incluyeron un total de 37 pacientes, realizándose un muestreo probabilístico, por conveniencia.

## TIPO DE VARIABLES:

**Variable dependiente:** Grupo con progresión y grupo sin progresión.

**Variables independientes:** edad, género, antecedente heredofamiliar de Esclerosis múltiple (EM), manifestaciones neurológicas, hallazgos en IRM y TAC de cráneo, hallazgos en PEV, PEATC, PESS, EEG, VCN, hallazgos en LCR (citoquímico, panel viral, detección de BOC), tipo, dosis y tiempo de administración de tratamiento.

**Variables universales:** factores precipitantes, estación del año, tiempo de instalación del cuadro clínico, fase prodrómica, tiempo de mejoría clínica, días de hospitalización, estancia hospitalaria en UTIP, complicaciones a largo plazo, tiempo de vigilancia.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

### VARIABLE DEPENDIENTE.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades o categoría.
<b>Grupo con progresión y grupo sin progresión.</b>	Se divide en dos grupos en base a las formas de presentación.	Grupo que no progresa: presentación monofásica durante la duración del estudio. Grupo que progresa: que se presenta con distintas formas de presentación (recurrente, multiásica y/o EM). En base a los criterios de IPMSSG 2007 <sup>4</sup>	CUALITATIVA NOMINAL	1. Grupo con progresión 2. Grupo sin progresión.

### VARIABLES INDEPENDIENTES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidades o categoría.
<b>Edad</b>	Espacio de años que han corrido entre el nacimiento y el momento actual.	Edad en años y meses en el momento del evento inicial.	CUANTITATIVA DISCRETA	Años y meses cumplidos.
<b>Género</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. Características sexuales fenotípicas.	Fenotipo de las características sexuales y de los órganos genitales externos.	NOMINAL DICOTOMICA	Femenino Masculino
<b>Antecedente heredofamiliar de EM</b>	Antecedente familiar de alguna enfermedad crónica	Antecedente familiar de EM en familiares de primer y segundo grado en el paciente con EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	Sí No
<b>Manifestaciones neurológicas.</b>	Conjunto de síntomas y signos específicos, que permite determinar la enfermedad que afecta al	Signos y síntomas de afección al sistema nervioso central y periférico en el evento inicial de EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Alteración del estado de conciencia (encefalopatía, somnolencia, letargo,

	huésped.			<p>coma).</p> <p>2. Síndrome piramidal uni o bilateral.</p> <p>3. Déficit motor: hemiparesia, cuadriparesia.</p> <p>4. Ataxia cerebelosa</p> <p>5. Afección de nervios craneanos: paresia, oftalmoplejía, neuritis óptica.</p> <p>6. Meningismo</p> <p>7. Crisis convulsivas.</p> <p>8. Afección de la médula espinal: encefalomielopatía, disfunción esfinteriana.</p> <p>10. Síndrome extrapiramidal.</p> <p>11. Alteraciones de la sensibilidad superficial y/o profunda.</p> <p>12. Trastorno del lenguaje: disartria, afasia, mutismo.</p> <p>15. Alteración del SNP: Polirradiculoneuropatía.</p>
<b>Hallazgos en IRM de cráneo</b>	Técnica de diagnóstico por imagen que se basa en enviar ondas de radio que interaccionan con los átomos del cuerpo mientras están sometidos a un potente imán que rodea al cuerpo.	Hallazgos en IRM de cráneo magnética en el evento inicial relacionados con el diagnóstico de EMAD según IPMSSG 2007 <sup>4</sup> que incluye: Localización de las zonas de hiperintensidad multifocales (1-2 cm de tamaño, raro lesión única de 1-2cm) en secuencias T2 y FLAIR en la sustancia blanca. Y en base a la clasificación de Tenembaum <sup>2</sup>	CUALITATIVA NOMINAL	<p>A. Lesiones pequeñas (con diámetro menor a 5 mm)</p> <p>B. Lesiones grandes, confluentes o tumefactas, las cuales pueden mostrar edema.</p> <p>C. Lesiones con compromiso bitalámico simétrico bilateral.</p> <p>D. Hemorragia más lesiones grandes y confluentes.</p> <p>-Refuerzo perilesional con gadolinio en T1 con contraste en anillo abierto o cerrado.</p> <p>1. Lesiones periventriculares ovoideas (LPV)</p> <p>2. Médula espinal (lesiones intramedulares).</p> <p>3. Efecto de masa de lesiones.</p> <p>4. Afección de sustancia gris cortical.</p> <p>5. Lesiones pericallosas (PC).</p> <p>6. Lesión única en sustancia blanca 1- 2 cm.</p>
<b>Hallazgos en TAC de cráneo</b>	Técnica de imagen médica que utiliza rayos X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.	Hallazgos en la TAC de cráneo en el evento inicial relacionado a diagnóstico de EMAD: hipodensidad en sustancia blanca.	CUALITATIVA NOMINAL	<p>A. Lesiones pequeñas (con diámetro menor a 5 mm)</p> <p>B. Lesiones grandes, confluentes o tumefactas, las cuales pueden mostrar edema.</p> <p>C. Lesiones con compromiso bitalámico</p>

				<p>simétrico bilateral.</p> <p>D. Hemorragia más lesiones grandes y confluentes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efecto de masa de lesiones.</li> <li>2. Afección de sustancia gris cortical.</li> <li>3. Lesión única en sustancia blanca 1- 2 cm.</li> </ol>
<b>Hallazgos en PEV</b>	Registro de los gráficos de alto voltaje en función del tiempo obtenidos en respuesta a un estímulo visual que al ponerse en contacto con el sistema visual, pueden ser convertidos en impulsos eléctricos.	Estudio neurofisiológico que permite evaluar la vía visual en los pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Normal</li> <li>b. Disfunción de la vía visual (Neuritis óptica).</li> </ol>
<b>Hallazgos en PEATC</b>	Registro de los gráficos de alto voltaje en función del tiempo obtenidos en respuesta a un estímulo auditivo que al ponerse en contacto con el sistema auditivo, pueden ser convertidos en impulsos eléctricos .	Estudio neurofisiológico que permite evaluar la vía auditiva en pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Normal</li> <li>b. Disfunción de tallo cerebral alto.</li> </ol>
<b>Hallazgos en PESS</b>	Estudio que a través de un estímulo eléctrico de nervio periférico (nervio mediano y tibial posterior) evalúa los cordones posteriores de la médula espinal.	Estudio que permite evaluar y apoyar lesiones desmielinizantes a nivel periférico, medular y cortical en los pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Disfunción</li> </ol>
<b>Hallazgos en citoquímico LCR</b>	Estudio de laboratorio que consiste en el análisis microscópico y bioquímico del LCR.	Estudio microscópico y bioquímico del LCR en los pacientes con EMAD que permite diferenciar entre infección del SNC o respuesta inflamatoria en el evento inicial	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Normal</li> <li>2.Pleocitosis</li> <li>3.Hiperproteorraquia</li> </ol>
<b>Hallazgos en el panel viral de LCR</b>	Estudio de laboratorio que consiste en la realización de panel viral de LCR.	Incluye los estudios de panel viral del LCR realizados en los pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Negativo</li> <li>2. Positivo</li> </ol>
<b>Bandas oligoclonales en LCR</b>	Estudio de laboratorio que consiste en el análisis inmunológico del LCR que se utiliza para identificar la síntesis intratecal de BOC de IgG.	Estudio inmunológico del LCR que permite diferenciar entre EMAD y EM en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presente</li> <li>2. Ausente</li> </ol>
<b>Tratamiento utilizado.</b>	Tratamiento farmacológico empleado para el tratamiento de una determinada enfermedad.	Tratamiento farmacológico utilizado en el evento inicial de la EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esteroide</li> <li>2. Inmunoglobulina</li> <li>3. Plasmaféresis</li> <li>4. Ninguno</li> </ol>
<b>Dosis de administración de tratamiento.</b>	Dosis en mg/kg/día del tratamiento elegido.	Dosis de administración del tratamiento elegido para la EMAD en el evento inicial.	CUANTITATIVA CONTINUA	mg/kg/día
<b>Tiempo de administración de tratamiento.</b>	Periodo de tiempo en el que se administra tratamiento elegido.	Periodo de tiempo en el que se administra tratamiento elegido, en los pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUANTITATIVA DISCRETA	Semanas – meses.

## VARIABLES UNIVERSALES.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>Unidades o categoría</b>
<b>Factores predisponentes</b>	Antecedente de cuadro infeccioso, postvacunal, antes del inicio de la enfermedad.	Antecedente de infecciones ( hasta cuatro semanas previas), vacunación (hasta tres meses previos) al inicio de sintomatología prodrómica o neurológica en el evento inicial de EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	1. IVRS 2. GEPI 3. Enfermedades exantemáticas (varicela). 4. Vacunación 5. Ninguno 6. Otro
<b>Estación del año.</b>	Periodos del año en el que las condiciones climáticas imperantes se mantienen en una determinada región en un cierto rango.	Estación del año en que se presenta con mayor frecuencia los casos de EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Primavera 2. Verano 3. Otoño 4. Invierno
<b>Tiempo de instalación del cuadro agudo.</b>	Tiempo que transcurre entre el factor precipitante y el cuadro agudo.	Tiempo transcurrido entre el contacto con el factor precipitante y las manifestaciones neurológicas en el evento inicial.	CUANTITATIVA DISCRETA	Días o semanas
<b>Fase prodrómica.</b>	Aparición de los síntomas generales, previo a presentar los síntomas específicos de una enfermedad.	Conjunto de signos y síntomas que preceden a las manifestaciones neurológicas en la EMAD en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Fiebre 2. Cefalea 3. Vómitos 4. Exantema 5. Otros
<b>Hallazgos en el EEG</b>	Estudio neurofisiológicos que permite evaluar los cambios producidos en la actividad bioeléctrica cerebral.	Estudios neurofisiológicos realizados en el evento inicial para valorar de forma objetiva la actividad cortical cerebral en los pacientes con EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	a. Normal b. Actividad irritativa o paroxística
<b>Hallazgos en VCN</b>	Estudio neurofisiológico que se utiliza para valorar la conducción nerviosa motora y sensitiva a través de un estímulo eléctrico de un nervio en dos puntos separados, que registra un potencial de acción muscular compuesto (PAMC) asociado a la activación de un músculo	Estudio neurofisiológico que permite determinar afección de sistema nervioso periférico en el paciente con EMAD, en el evento inicial.	CUALITATIVA NOMINAL	1. Normal 2. Disfunción

	inervado por él.			
<b>Tiempo de mejoría clínica.</b>	Tiempo en horas o días de mejoría clínica tras tratamiento farmacológico.	Tiempo (horas) de mejoría clínica tras la administración de tratamiento en los pacientes con EMAD en el evento inicial.	CUANTITATIVA DISCRETA	Horas - días
<b>Tiempo de hospitalización</b>	Constituye los días de estancia intrahospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria en el hospital de Pediatría CMNSXXI, en el evento inicial.	CUANTITATIVA DISCRETA	Días –meses
<b>Estancia hospitalaria en UTIP</b>	Constituye el hecho de ameritar estancia en UTIP.	Se basa en si el paciente ameritó manejo en UTIP del hospital de Pediatría CMN SXXI, en el evento inicial de la EMAD.	CUALITATIVA DICOTOMICA	1. Sí 2. No
<b>Complicaciones a largo plazo</b>	Secuelas físicas, cognitivas; a largo plazo encontradas en pacientes portadores de una enfermedad.	Secuelas físicas, neurológicas, cognitivas a largo plazo posterior evento inicial de EMAD.	CUALITATIVA NOMINAL	1, Ninguno 2, Trastorno del lenguaje 3. Déficit motor focal 4. Trastornos de conducta 5. Epilepsia sintomática 6. Muerte
<b>Tiempo de vigilancia</b>	Tiempo en meses o años, desde el momento del diagnóstico hasta la última evaluación.	Tiempo desde el momento de la primera evaluación en hospitalización y/o CE, hasta la fecha de última evaluación.	CUANTITATIVA DISCRETA.	Meses – años.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

1. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI aprobado y con número de registro: R – 2013 – 3603 – 53.
2. Posteriormente se identificaron a los pacientes con diagnóstico de EMAD atendidos en la consulta externa de neurología, se revisó la base de datos del servicio y se incluyeron a los pacientes quienes llevaban seguimiento desde el año 2008 hasta septiembre del 2013 con un mínimo de seguimiento de 3 meses.
3. De esta lista de pacientes se revisó el expediente escrito y electrónico tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del estudio; se utilizó una cédula para la recolección de datos (anexo 1) en donde se cotejaron la edad, género, antecedente heredofamiliar de EM, manifestaciones neurológicas; tipo, dosis y tiempo de tratamiento; formas de presentación clínica, factores precipitantes, estación del año, tiempo de instalación del cuadro clínico, fase prodrómica, tiempo de mejoría clínica, días de hospitalización, estancia hospitalaria en UTIP, complicaciones a largo plazo, tiempo de vigilancia, etc.
4. Se reevaluaron los estudios de neuroimagen por médico residente y asesor de tesis (neurólogo pediatra); en los casos que no se contaba con ellos, se tomó el reporte oficial del servicio de radiología.
5. Se recolectaron los hallazgos de los estudios neurofisiológicos (EEG, PEV, PEATC, PESS, VCN) tomando en cuenta el reporte oficial del servicio de neurofisiología.
6. Los datos obtenidos se vaciaron en una hoja de datos de Excel y posteriormente se realizó el análisis estadístico.
7. Se realizaron tablas para la presentación de los datos obtenidos y posterior análisis de los mismos.
8. Finalmente se llevó a cabo la escritura del reporte final para presentar la tesis.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Análisis descriptivo: Se realizó de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, calculando medidas de tendencia central y dispersión. Las variables con escala cualitativa se presentaron con números absolutos y porcentajes, las cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y se utilizaron como medidas de dispersión los valores mínimo y máximo.

Análisis inferencial: para la comparación de los factores entre el grupo que progreso y no progreso se utilizaron para las variables cualitativas la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada. El nivel de significancia estadística fue de  $p < 0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este protocolo se apegó íntegramente a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de la República Mexicana en su Título 17 considerándolo sin riesgo ya que solo se revisaron expedientes, respetando la confidencialidad y privacidad del paciente; así como no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el tratamiento de los individuos que participaron en el estudio; por lo que no requirió realización de carta de consentimiento informado.

Fue sometido a la consideración del Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud siendo aprobado con número de registro: R: 2013 – 3603 – 53.

## RESULTADOS.

En la tabla 1 se presentan las principales características generales de los pacientes con EMAD. Se analizaron 37 pacientes de los cuales 22 (54.9%) fueron del género femenino y 15 (40.6%) masculino. La edad de inicio estuvo comprendida entre 1 - 15 años de edad, con una mediana de 6 años. Se reportó sólo en 1 (2.7%) paciente antecedente heredofamiliar de EM. Se identificó antecedente IVRS en 20 (54%) casos, GEPI en 4 (10.8%); solo 2 (5.4%) pacientes contaron con antecedente de vacunación (triple viral); 2 (5.4%) pacientes se identificaron otros factores como antecedente de hepatitis A y antecedente de encefalitis por VHS respectivamente; en 9 (24.4%) pacientes no se pudo establecerse un claro factor precipitante. El intervalo entre el factor precipitante y el inicio de la encefalopatía fue comprendido entre 1 y 30 días con un promedio de 15.6 días.

**Tabla 1. Características generales de los 37 pacientes con EMAD.**

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	
Mediana (mínimo – máximo)	6 (1-15)
Promedio	6.89
<b>Peso (Kg)</b>	
Mediana (mínimo –máximo)	22 (10-71)
<b>Género</b>	
Femenino	22 (54.9)
Masculino	15 (40.6)
<b>Estación del año</b>	
Otoño	14 (37.9)
Invierno	11 (29.7)
Verano	10 (27)
Primavera	2 (5.4)
<b>Antecedente de EM</b>	1 (2.7)
<b>Factores precipitantes</b>	
IVRS	20 (54)
Ninguno	9 (24.4)
GEPI	4 (10.8)
Vacunación	2 (5.4)
Otro (Hepatitis)	2 (5.4)
<b>Tiempo de instalación del cuadro (días)</b>	
Promedio (mínimo – máximo)	15.6 (1-30)
<b>Signos y síntomas en fase prodrómica</b>	<b>34(91.8)</b>
<b>Fiebre</b>	<b>24 (70.5)</b>
<b>Vómitos</b>	<b>17 (50)</b>
<b>Cefalea</b>	<b>16 (47)</b>
<b>Astenia, adinamia</b>	<b>7 (20.5)</b>
<b>Exantema</b>	<b>2 (5.9)</b>

## **Cuadro clínico de EMAD.**

En la tabla 2 se presentan las principales manifestaciones clínicas y sus frecuencia. Sólo en 35 (94.6%) pacientes se observó alteración evidente de la conciencia siendo la somnolencia en 28 (77.1%) pacientes la principal alteración. El síndrome de neurona motora que predominó fue el superior en 28(80%). El déficit motor predominante fue la hemiparesia en 16 (55.2%) pacientes, seguido de paraparesia 6(20.6%), cuadriparesía flácida 5(17.3%), cuadriparesía espástica 2 (6.9%).

Las crisis convulsivas más frecuentes fueron las TCG en 8 (53.3%) casos. Por otro lado es de interés especial lo observado en 12 (32.4%) casos con afección de la médula espinal, de estos 6 (50%) pacientes cursaron con cuadriparesía flácida con nivel sensitivo.

En 12 (32.4%) pacientes se documentó síndrome cerebeloso. Las alteraciones de la sensibilidad se reportaron en 13 (35.1%) casos predominando la superficial en 9 (69,2%). Con lo que respecta a la alteración de nervios craneanos se observó en 24 (64.9%) pacientes, siendo más frecuente la parálisis facial en 9 (37.5%) y un hallazgo importante fue la neuritis óptica en 6 (25%) pacientes con presentación bilateral y la alteración de nervios craneanos bajos en 5 (20.8%) pacientes que se asoció a falla respiratoria y a presentación clínica de encefalomielorradiculoneuropatía; así como la necesidad de ventilación mecánica asistida. El meningismo se documentó en 6 (16.2%) pacientes.

Como parte del proceso diagnóstico diferencial en 8 (22%) pacientes se consideró de forma inicial el diagnóstico de encefalitis viral iniciándose manejo con aciclovir el cual se suspendió posteriormente por serología negativa. En 4 (10.8%) pacientes se consideró enfermedad vascular cerebral (EVC) y en 2 (5.4%) pacientes (tumoración intracraneana y leucodistrofia respectivamente) descartándose por exámenes complementarios y evolución clínica de la enfermedad. En 1 (2.7%) paciente con antecedente de proceso de IVRS de repetición se inició protocolo de estudio documentándose Inmunodeficiencia común variable llevando seguimiento posterior por servicio de Reumatología pediátrica.

**Tabla 2. Manifestaciones neurológicas de los 37 pacientes con EMAD en el evento inicial.**

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
Alteraciones de la conciencia	35 (94.6)
Síndrome de neurona motora	35 (94.6)
Déficit motor	29 (78.3)
Alteración de nervios craneanos	24 (64.9)
Crisis convulsivas	15 (40.5)
Alteración de la sensibilidad	13 (35.1)
Síndrome cerebeloso	12 (32.4)
Afección de médula espinal	12 (32.4)
Alteración del lenguaje	10 (29.8)
Meningismo	6 (16.2)
Síndrome extrapiramidal	2 (5.4)

### **Características de las neuroimágenes.**

En 21 pacientes se realizó de forma inicial una TAC de cráneo; observando alteraciones de la sustancia blanca (SB) en 14 (66.6%) de los casos; de estos 11 (78.6%) pacientes en el grupo B, 2 (14.2%) grupo A y sólo 1 (7.2%) grupo C.

Es de señalar que en 4 (19%) de los pacientes el estudio tomográfico inicial se reportó normal y que por IRM eran muy evidentes las alteraciones de la SB correspondiendo a los grupos 2B, C y A respectivamente. Sin embargo en 8 (38%) casos con evidencia de edema cerebral este estudio fue de suma importancia para manejo inicial.

Los hallazgos con respecto al efecto de masa en 5 (29,5%) pacientes fueron correlacionables con la clínica y los hallazgos por IRM.

En la tabla 3 se presentan las principales frecuencias de los hallazgos de IRM de cráneo. Se realizaron IMR de cráneo en 36 (97.3%) pacientes, en la mayoría de los casos se demostró la presencia de áreas multifocales, confluentes o difusas con señal hiperintensa en secuencias específicas como T2 y FLAIR de diversa localización en SB, hemisferios cerebrales, núcleos de la base (NB), tronco encefálico, cerebelo y médula espinal. Las lesiones observadas eran variables y asimétricas con variable extensión.

Sólo se encontró alteración evidente de la SB en 33 (91.7%), incluyéndose en los grupos radiológicos descritos por Tenenbaum et al:<sup>7</sup> Grupo A 5(15.2%), grupo B 19 (57.6%),

Grupo C 9 (27.2%). Cabe destacar que en 2 (5.5%) pacientes se consideraron lesiones pseudotumorales.

La localización más frecuente fue fronto parieto temporo occipital (FPTO) 12 (36.5%), las lesiones observadas eran bilaterales y asimétricas con variable extensión a la SB subcortical. El resto de los pacientes quienes en quienes no se observaron lesiones en la SB se reportó en 8 (22.1%) casos alteración en tallo cerebral.

Sólo en 6 (50%) pacientes de los 12 casos reportados con clínica evidente de afección medular se observó alteración de la médula espinal afectando varios segmentos medulares consecutivos.

De importancia destacar que de los 9 (27.9%) casos con compromiso bitálmico simétrico correspondiente al grupo C ninguno desarrollo síntomas neurológicos asociados. Sólo en 3 (8.4%) se evidenció refuerzo de las lesiones con el medio de contraste pero no con característico patrón de anillo abierto que caracteriza a las placas desmielinizantes. No se reportaron espectroscopías.

**Tabla 3. Hallazgos en IRM de cráneo en 36 pacientes\***

Variable	n (%)	
<b>Clasificación de los patrones radiológicos de EMAD según Tenembaum et al<sup>***</sup></b>	33 (91.7)	
<b>Grupo A</b>	Lesiones pequeñas (diámetro menor a 5 mm)	5 (15.2)
<b>Grupo B</b>	Lesiones grandes confluentes o tumefactas, las cuales suelen mostrar edema perilesional o efecto de masa.	19 (57.6)
<b>Grupo C</b>	Compromiso bitalámico simétrico adicional	9 (27.2)
<b>Grupo D</b>	Encefalomiелitis aguda hemorrágica (EAH)	0
Otros hallazgos		
Lesiones en sustancia gris	13 (36.1)	
Lesiones en tallo cerebral	8 (22.1)	
Lesiones en médula espinal	6 (16.7)	
Lesiones ovoideas periventriculares	5 (12.9)	
Lesiones pericallosas	5 (12.9)	
Efecto de masa	5 (12.9)	
Refuerzo con medio de contraste	3 (8.4)	
Lesión única en SB (1-2 cm)	1(2.8)	

\*No se realizó IRM de cráneo en un paciente que falleció en evento inicial.

\*\*Patrones radiológicos de los 33 pacientes en donde se documento hiperintensidades en la sustancia blanca en secuencias T2 y FLAIR.

### **Estudios neurofisiológicos.**

En la tabla 4 se reportan los estudios de laboratorio y gabinete realizados incluyendo los estudios neurofisiológicos y sus frecuencias.

Se realizaron EEG interictales en 20 (54%) pacientes durante el evento inicial; realizándose en 15 (40.5%) con crisis convulsivas y el resto por alteraciones del nivel de conciencia; mostrando disfunción de leve a severa en 15 (75%), actividad irritativa o paroxística en 4 (20%) y normal 1 (5%). Se realizaron PEV en 24 (64.8%) como parte del protocolo de estudio, sólo 20 (83.4%) se reportaron anormales. En los 6 pacientes con neuritis óptica se evidenció afección bilateral. Los PEATC se realizaron en 21 (57.6%) reportándose disfunción en 12 (57.2%) de los casos. Como apoyo en el diagnóstico se efectuó estudio de PESS en 13 (35.1%) casos reportándose: disfunción cortical 6 (46.1%), medular 5 (38.6%) y normal en 2 (15.3%) pacientes.

De los 12 pacientes con clínica de afección medular llama la atención que en tres de ellos, no se realizó el estudio de VCN. Sólo se realizaron en 10 (27%) casos de estos en 1 (10%) se reportó patrón desmielinizante, 3 (30%) motora axonal, 1 (10%) mononeuropatía múltiple (el caso relacionado a *Borrelia*), 1 (10%) sensitivo motora desmielinizante; en los 4 (40%) pacientes restantes en quienes se reportó el estudio normal este se realizó sin evidencia clínica de afección medular.

### **Estudios de laboratorio.**

Como parte del abordaje inicial para descartar encefalitis viral y etiología se realizó estudio de LCR se realizó en 35 pacientes de los cuales mostró anomalías en 8 (22.9%), con pleocitosis 4(11.4%), hiperproteíorraquia 3(8.6%), pleocitosis más hiperproteíorraquia 1(2.9%). El panel viral en LCR se realizó en 33 pacientes siendo positivo para CMV 1 (3%) infección no reciente, VHS 1 (13%) reactivación y Borelia 1(13%). Se realizaron estudios de BOC sólo en 9 (27.2%) siendo positivas en 1 (11%) sólo apoyando enfermedad desmielinizante.

De los 2 (5.4%) pacientes con antecedente de vacunación triple viral, no se realizó titulación de anticuerpos. La paciente quien presentó cuadro de EMAD secundario a reactivación de VHS tenía el antecedente de PCR positiva y títulos aumentados durante la encefalopatía desmielinizante. Como parte de los diagnósticos diferenciales en 2 (5.4%)

pacientes se realizaron biopsias cerebrales, un paciente con lesión dentro del grupo radiológico A localizada en la región frontal y la segunda biopsia en una paciente con más de 2 eventos multifásicos descartándose proceso tumoral.

**Tabla 4. Estudios de laboratorio y gabinete que se solicitaron en 37 pacientes con EMAD en el evento inicial.**

Variable	n (%)
<b>Análisis de LCR</b>	
Citoquímico	35 (94.6)
Panel viral	33 (89.1)
BOC	9 (24.4)
<b>Estudios neurofisiológicos</b>	
PEV	24 (64.9)
EEG	20 (54)
PEATC	21 (56.7)
PESS	13 (35.1)
VCN	10 (27)
<b>IRM de cráneo</b>	36 (97.3)
<b>TAC de cráneo</b>	21 (56.8)

### **Tratamiento.**

En la tabla 5 se presentan los tratamientos utilizados y sus frecuencias. Todos los pacientes recibieron tratamiento sintomático y medidas de sostén durante la etapa aguda de la enfermedad. En 8 (22%) fueron tratados inicialmente con aciclovir; sólo en 1 (12.5%) se documentó reactivación por VHS y terminó el tratamiento por tres semanas. 11 (32.3%) casos recibieron manejo en cuidados intensivos pediátricos. Se administró tratamiento corticoide en 27 (73%) de los casos de la siguiente forma: 1) Metilprednisolona pulsos endovenosos con un rango de dosis de 10 – 30 mg/kg/día y un promedio de dosis de 24.5, con un rango de tiempo de 3 – 7 días; seguido de prednisona 1 mg/kg/día en todos los casos con un promedio de 27.4 días y un rango de 6 - 60 días. En 2 pacientes se administró dexametasona como única terapia a dosis subterapéutica promedio de 0.4 mg/kg/día rango de 1 - 3 días.

En 5 (13.5%) pacientes se administró terapia esteroideal más inmunoglobulina. Del resto de los pacientes en quienes no recibieron tratamiento esteroideal llama la atención 1 (2.7%) paciente quien debuto con cuadro clínico característico de EMAD, lesiones en IMR de cráneo en grupo radiológico B, lesiones periventriculares (LPV) y BOC positivas, se dio manejo con Interferón beta por dos años; sin embargo durante el transcurso de la evolución

y con estudio de IRM normal de control un año después se descartó EM; tres años posteriores presentó un cuadro de NO derecha manejada con terapia esteroideal perdiendo seguimiento por cumplir la mayoría de edad. De los 4 (10.8%) pacientes en quienes no se administro tratamiento específico en 1 (50%) se manejo como trombosis venosa profunda; en el resto de los pacientes en quienes no se instauró tratamiento aún con evidencia clínica de EMAD no se manejo terapia esteroideal.

**Tabla 5. Tratamiento utilizado en los 37 pacientes con EMAD en evento inicial.**

Variable	n (%)
<b>Esteroides</b>	27 (73)
<b>Esteroides más inmunoglobulina</b>	5 (13.5)
<b>Ninguna</b>	4 (13.5)
<b>Interferón</b>	1 (2.7)

### **Evolución neurológica.**

En la tabla 6 y 7 se presentan la evolución y seguimiento de los 37 pacientes respectivamente. El tiempo de vigilancia en 37 pacientes fue variable de 0.5 a 10 años, con un promedio de 34 meses. El tiempo de mejoría clínica con o sin tratamiento en el evento inicial fue de 1 - 90 días con un promedio de 13.1 días y una mediana de 5 días. Todos los pacientes ameritaron hospitalización de 3 - 90 días con un promedio de 18 días. La evolución monofásica se presentó en 22 (60%) pacientes. Se excluye 1 (5.4%) quien falleció en el evento inicial. En 14 (40%) pacientes la presentación fue multifásica y recurrente; el 100% de estos presentaron una primera multifásica; segunda y tercera multifásica en 3 (21.8%) pacientes y sólo 2 (14.2%) pacientes tuvieron una primera recurrencia.

Las complicaciones se observaron en 30 (78.3%) pacientes; reportándose trastorno de conducta 14 (48.2%) el más importante trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el déficit motor en 13 (44.9%) siendo la cuadriparesia espástica y la hemiparesia siendo estas últimas causas de discapacidad y meritorio de aplicación de toxina botulínica. Otros en 13 (44.9%) incluye migraña y déficit visual. De los pacientes con

debut de crisis convulsiva se documentó epilepsia en 12 (41.3%) siendo de difícil control y manejada con politerapia farmacológica. El trastorno de lenguaje se evidenció en 5 (17.2%) casos. La mortalidad se observó en 2 (2.4%) pacientes el primero de ellos falleció a los 15 días del inicio de las manifestaciones neurológicas manejado de forma inicial como EVC iniciándose el tratamiento esteroideal hasta 4 días después y sufriendo herniación transtentorial con datos de hipertensión intracraneana (HIC); cabe destacar que esta paciente el diagnóstico fue clínico y tomográfico, siendo la única paciente en quien no se realizó IRM de cráneo. El segundo paciente falleció en el segundo evento el cual correspondió a un primer evento multifásico con manifestaciones clínicas de herniación cerebral, HIC dos años posteriores al evento inicial. Los controles radiológicos de IRM de control se realizaron en 35 (94.5%) pacientes de los cuales en 17 (48.5%) no desaparecieron las lesiones desmielinizantes durante el tiempo de vigilancia.

**Tabla 6. Evolución de los 37 pacientes con EMAD posterior al evento inicial.**

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tiempo de mejoría (días)</b> Promedio/Mediana (mínimo – máximo)	13.1 / 5 (1-90)
<b>Hospitalización (días)</b> Promedio (mínimo – máximo)	18 (3-90)
<b>Estancia en UTIP</b>	11 (32.3)
<b>Tipo de presentación</b>	
Monofásica	22 (60%)
Multifásica	14 (40%)
Primera multifásica	14 (37.8)
Segunda multifásica	3 (8.1)
Tercera multifásica	3 (8.1)
Primera recurrencia	2 (5.4)
<b>Intervalo entre primer y segundo evento (meses)</b> Mediana ( mínimo – máximo)	5.5 ( 1 – 84)

**Tabla 7. Seguimiento de los 37 pacientes con EMAD.**

Variable	n (%)
<b>Complicaciones</b>	30 (78.3)
Trastorno de conducta *	14 (48.2)
Déficit motor**	13 (44.9)
Otros***	13 (44.9)
Epilepsia	12 (41.3)
Trastorno del lenguaje	5 (17.2)
Muerte****	2 (5.4)
<b>Tiempo de vigilancia (meses – años)</b>	
Promedio (mínimo – máximo)	34 (0.5- 5 años)
Mediana	24

\*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (4), trastorno afectivo orgánico más TDAH (2), trastorno de ansiedad (2), trastorno del aprendizaje (5), disminución de CI (1).

\*\* Cuadriparesia espástica(4), hemiparesia (7), paraparesia espástica(1), monoparesia MTI (1)

\*\*\* Migraña (6), déficit visual (3), desnutrición (2), vejiga neurogénica/disfunción de esfínteres (2).

\*\*\*\* Muerte: (1) primer evento y el (1) paciente en evento subsecuente multifásico.

### **Evaluación de los Factores pronóstico.**

En la tabla 8 se presenta los factores pronósticos evaluados y sus frecuencias. Se distribuyeron en dos grupos el primero con progresión 14 (40%) pacientes y el segundo grupo sin progresión 22 (60%), se excluyó el paciente quien falleció en el primer evento.

En cuanto a las variables de sexo femenino como factor pronóstico se reportó en el grupo que progreso 92.8% y en el que no progreso 63.6%, con una  $p = 0.41$ ; sin significancia estadística. Para el factor de edad menor de 2 años no hubo un predominio porcentual entre ambos grupos. Sólo 1 (9%) paciente presento el antecedente de Esclerosis múltiple perteneciendo al grupo de los pacientes sin progresión, con una  $p = 0.65$ .

De los pacientes que progresaron se identificó mayor porcentaje: debut con falla respiratoria 4 (28.6%), 1(11%) paciente con BOC positivas, 2 (15.3%) pacientes con aislamiento microbiológico (VHS infección activa y CMV infección no activa respectivamente), 4 (31%) pacientes se evidenciaron LPV y pericallosas en IRM, 6 (46%) pacientes pertenecieron al grupo radiológico C y en 15 (42%) el EEG se reportó con disfunción. Sin embargo de estos factores identificados únicamente para las lesiones periventriculares y pericallosas se determino una  $p = 0.06$ .

Para el grupo sin progresión (monofásicos): se identificó como factor de riesgo por predominio porcentual 9 (41%) pacientes que debutaron con afección medular.

No hubo diferencias porcentuales entre ambos grupos para las variables de NO e hipertensión endocraneana, ni para los estudios neurofisiológicos.

Con respecto al tratamiento esteroidal en ambos grupos fue adecuado en un 92.8% para el grupo sin progresión y 84% para el grupo progresión.

**Tabla 8 Factores pronósticos para la progresión a formas recurrente, multifásica y a EM en el evento inicial de EMAD en 36 pacientes.**

Variable	Con progresión n (%)	Sin progresión n (%)	p
	14 (40)	22 (60)	
<b>Género</b>			
Femenino	7 (50)	14 (63.6)	0.41
Masculino	7 (50)	8 (36.4)	
<b>Edad</b>			
Mayor de 2 años	13 (92.8)	20 (91)	0.83
Menor de 2 años	1 (7.2)	2 (9)	
<b>Antecedente de Esclerosis múltiple</b>	0	1 (9)	0.65
<b>Manifestaciones neurológicas</b>			
Neuritis óptica	3 (21.4)	3 (13.6)	0.43
Falla respiratoria	4 (28.6)	4 (18.1)	0.36
Hipertensión endocraneana	4 (28.6)	6 (27.3)	1.0
Alteración medular*	3 (21.5)	9 (41)	0.29
<b>Tratamiento esteroide</b>			
Adecuado	11(84.6)	15 (79)	0.22
Inadecuado	2 (15.4)	4 (21)	
<b>Hallazgos en IRM</b>			
Grupo B	7 (54)	12 (54.5)	0.22
Grupo C	6 (46)	3 (14)	
Lesiones periventriculares	4 (31)	1 (4.5)	<b>0.06</b>
Lesiones pericallosas	4 (31)	1 (4.5)	<b>0.06</b>
Lesiones en médula espinal	1 (7)	5 (23)	0.37
<b>Estudios de LCR</b>			
Bandas oligoclonales **	1 (11.1%)	0	0.51
Panel viral***	2 (15.3%)	1 (5%)	0.54
<b>Estudios neurofisiológicos</b>			
<b>EEG****</b>			
Disfunción leve - severa	7 (78)	8 (73)	1.0
Actividad irritativa o paroxística	2 (22)	2 (18)	1.0
<b>PEV(*)</b>			
Disfunción de la vía visual	6 (66.6)	9 (60)	1.0
Neuritis óptica	3 (33.4)	3 (20)	
<b>PEATC(**)</b>			
Disfunción tallo alto	3 (14.2)	6(28.5)	1.0
<b>VCN(***)</b>			
Encefalomielorradiculoneuropatía	3 (30)	3 (30)	0.1

\*Alteración medular sólo en 5 se verificó por estudio de VCN

\*\* BOC realizadas en n = 3 grupo con progresión (CP) y n = 6 para el grupo sin progresión (SP)

\*\*\*Panel viral: realizado en n = 13 grupo CP y n = 20 grupo SP. Borelia (1), CMV (1), VHS(1).

\*\*\*\* Realizadas en n = 9 grupo CP y n = 11 grupo SP. Un paciente se reportó el EEG normal.

(\*) Realizadas en n = 9 del grupo CP y n = 15 grupo SP.

(\*\*) Se realizaron 21 (57.6%) estudios, reportándose 9 (42.8%) anormales.

(\*\*\*) Sólo se realizó en 10 pacientes, n = 3 grupo CP y n = 7 grupo SP.

## DISCUSIÓN.

La EMAD y la EM son las enfermedades desmielinizantes más frecuentes en pediatría.<sup>1</sup> Representa un desafío diagnóstico para el pediatra y el neurólogo pediatra. La importancia de la detección de dicha enfermedad, se han publicado en pocas series pediátricas a nivel internacional las cuales han sido la mayoría series retrospectivas con seguimiento a corto plazo; mientras que a nivel nacional no existe literatura que nos permitan ver la evolución clínica de la población pediátrica mexicana; considerando este estudio de peculiar relevancia para el análisis de nuestra población.

En el presente estudio se analizaron 37 pacientes de los cuales 22 (54.9%) fueron del género femenino y 15 (40.6%) masculino; este hallazgo contrasta con lo reportado por Tenembaum et al<sup>7</sup> en una serie pediátrica de 84 pacientes en donde se identificó que el género masculino es el más frecuente en una proporción de (1.8:1), aunque en otros estudios como el de Murthy et al<sup>10</sup> en una serie de 18 pacientes reportó un predominio del género masculino en 60%. Por otra parte según Torricelli<sup>3</sup> el predominio de género femenino se ha descrito raramente a pesar de lo esperable en una enfermedad de carácter autoinmune e indistinguible inicialmente de una enfermedad desmielinizante autoinmune del SCN como EM que si predomina en mujeres. La edad promedio en nuestro estudio fue de 6.89 años, con un rango de 1 – 15 años esto se correlaciona con lo observado por Torricelli<sup>3</sup> en una casuística de 42 pacientes pediátricos quien reporta un rango de edad de 1 – 14 años, con un promedio de edad de 6.9 años y también con lo observado por Tenembaum et al<sup>7</sup> quien identificó una edad promedio que varía de 5 – 8 años.

En nuestro estudio se reportó sólo en 1 (2.7%) paciente con antecedente de EM, no considerándose este factor en ninguno de los estudios revisados para la descripción de EMAD; sin embargo cabe mencionar que la evolución de este paciente fue como una presentación monofásica.

Además se observó un mayor predominio en las estaciones de otoño (37.9%) e invierno (20.7%), contrario a lo reportado por Torriceli,<sup>3</sup> esta diferencia podría deberse al tamaño de la muestra.

En cuanto a los factores predisponentes se evidenció en nuestro estudio que 28 (76%) casos tuvieron el antecedente de proceso infeccioso o vacunación previos al inicio de la

sintomatología neurológica, observándose que el intervalo entre el evento precipitante y el inicio de la encefalopatía fue comprendido entre 1- 30 días con un promedio de 15.6 días; estos hallazgos fueron similares a lo reportado por Lee et al<sup>9</sup> quien realizó una revisión de tres estudios en donde identificó el factor precipitante infeccioso en un 72-77% y un intervalo entre el evento precipitante y el inicio de las manifestaciones neurológicas de 1-30 días.

En cuanto a los principales factores precipitantes infecciosos en nuestro estudio se reportó IVRS en 20 (54%) casos, GEPI en 4 (10.8%); 2 (5.4%) pacientes uno con antecedente de hepatitis A y el otro con antecedente de encefalitis por VHS. Estos hallazgos son similares a lo reportado por Tenenbaum et al<sup>7</sup> quien identificó como principal factor precipitante infeccioso las IVRS 29%, GEPI 9%, VHS 2%. Para el antecedente vacunal en nuestro estudio se identificó sólo en 2 (5.4%) pacientes con antecedente de vacunación con Triple viral, similar a lo reportado por Tenenbaum<sup>1</sup> et al quien reporta el antecedente vacunal hasta en un 5% de los casos.<sup>1</sup> Pero contrario a lo reportado por Murthy et al<sup>10</sup> quien observó que en ninguno de los pacientes de su cohorte se reporto historia previa de vacunación inclusive 3 meses antes del inicio de la sintomatología.

En nuestro estudio se reportaron 2 (6%) agentes infecciosos *Borrelia Burgdorferi* y VHS, este último de importancia ya que se ha considerado por Stonehouse<sup>11</sup> et al, como principal agente infeccioso relacionado con EMAD multifásica, correlacionable con la evolución de nuestra paciente.

Se ha descrito una fase prodrómica (signos y síntomas generales) los cuales preceden el inicio de las manifestaciones neurológicas, en nuestro estudio se observaron la fiebre en 34 (91.8%) pacientes, vómito 24 (70.5%) y cefalea 7 (20.5%) como los principales hallazgos similar a lo reportado en por Dale et al<sup>17</sup> quien identificó como principales manifestaciones fiebre, cefalea, mialgias náuseas y vómito.

Las características del cuadro neurológico dependen de la distribución de las lesiones en el SNC. En nuestro estudio los signos y síntomas más frecuentes fueron la alteración del estado de conciencia en 35 (94.6%) pacientes siendo la somnolencia en 28 (77.1%) pacientes la más frecuente; el déficit motor 29 (78,3%) pacientes predominando la hemiparesia que se asocio a signos piramidales en 28(80%) generalmente bilaterales y

ataxia cerebelosa 12(32.4%), coincidiendo con lo reportado por Tenenbaum et al<sup>7</sup> con hemiparesia 76%, signos piramidales 85% y alteración del estado de conciencia en 69%. Cabe mencionar que aunque la alteración del estado de conciencia (encefalopatía) forma parte de los criterios diagnósticos es muy variable inclusive reportándose sólo en 50% de los casos según lo reportado por Torricelli et al<sup>3</sup> y el no presentarla no descarta el diagnóstico de EMAD.

En nuestro estudio se reportaron 12 (32.4%) pacientes con afección de la médula espinal (disfunción esfinteriana, encefalomielopatía), comparable a lo reportado por Alpert<sup>13</sup> quien realizó una revisión de la sintomatología en una cohorte de adultos con EMDA y reportó una frecuencia de 43.6%.

Las crisis convulsivas se presentaron en 15 (40.5%) pacientes siendo las más frecuentes las crisis TCG en 8(33%) pacientes, contrario a lo reportado por Alper<sup>13</sup> quien refiere el principal tipo de crisis fueron las crisis parciales motoras prolongadas. En cuanto a la alteración de los nervios craneanos la cual se presentó en 24 (64.9%) pacientes la más frecuente reportada fue la parálisis facial en 9 (37.5%) casos y la NO bilateral en 6 (25%) este último hallazgo sólo se correlacionó con otra serie<sup>7</sup> que reporta una frecuencia entre 7-23%.

La severidad del cuadro neurológico puede ser variable. Un hallazgo importante en nuestro estudio fueron los pacientes que debutaron con alteración de los nervios craneanos bajos en 5 (20.8%) casos asociándose a falla respiratoria y a presentación clínica de encefalomielopatía; así mismo asociada a condiciones clínicas de gravedad que ameritaron ventilación mecánica asistida. Estos hallazgos son similares a lo reportado por Murthy et al<sup>8</sup> quien reporta falla respiratoria asociada a alteración del tronco encefálico en 11 – 16% de los casos.

Demostrar las lesiones desmielinizantes en un estudio de IRM de cráneo fue fundamental para el diagnóstico y estadificación. En nuestro estudio se identificaron sólo tres de los cuatro grupos radiológicos propuestos por Tenenbaum et al:<sup>7</sup> Grupo A: 5 (15.2%) pacientes, grupo B: 19 (57.6%) pacientes, grupo C 9 (27.2%); según Alper<sup>13</sup> es de relevancia esta estadificación ya que en base al grupo radiológico por las estructuras del SNC afectadas deben ser planteados también el diagnóstico diferencial.

Por otra parte los estudios neurofisiológicos complementarios no fueron realizados en todos los pacientes, sólo en aquellos pacientes en quienes por clínica se evidenciaba alguna alteración específica demostrable por los diferentes métodos diagnósticos. De ahí que de los 15 (40.5%) pacientes que debutaron con crisis convulsivas y alteraciones del nivel de conciencia se evidenció en el EEG en 15 (75%) pacientes disfunción de leve a severa y sólo en 4 (20%) actividad irritativa y paroxística; de los 6 (25%) con NO se documento por estudio de PEV alteración bilateral. Los otros estudios neurofisiológicos realizados como PEATC en 12 (57.2%), PEES 11 (84.7%) se reportaron con disfunción, siendo estos hallazgos según Torriceli<sup>3</sup> inespecíficos relacionados a esta patología.

En los pacientes con afección concomitante de SNC y SNP fue fundamental definir el compromiso periférico con el estudio de VNC y EMG los cuales no fueron solicitados de forma rutinaria y sólo se realizado en 10 (27%) pacientes de los cuales 1 (10%) se reportó patrón desmielinizante, 3 (30%) motora axonal, 1 (10%) mononeuropatía múltiple (el caso relacionado a *Borrelia*), 1 (10%) sensitivo motora desmielinizante; en los 4 (40%) pacientes restantes en quienes se reportó el estudio normal este se realizó sin evidencia clínica de afección medular. Este último estudio no se considera un estudio de rutina en el protocolo de estudio de estos pacientes.

El estudio del LCR es esencial para el estudio de todo cuadro encefalopático, especialmente en los que hay síntomas indicativos de procesos infecciosos como la fiebre, siendo necesario el estudio del LCR para descartar en primer término una encefalitis viral o meningoencefalitis bacteriana. En nuestro estudio sólo se realizo en 35 (95.6%) de los pacientes del LCR siendo normal en 77% de los casos comparable a lo descrito por Dale et al.<sup>15</sup> quien reporta que hasta un 20 – 80% de los casos puede ser normal o mostrar alteraciones inespecíficas como (hiperproteinorraquia y/o linforraquia). Un hallazgo que mejor diferencia entre una EMAD y una EM es la presencia de síntesis intratecal de BOC que en nuestros casos sólo se realizo en 9 (27.2%) pacientes de los cuales sólo 1(11%) fue positiva en el evento inicial. Al respecto Dale et al<sup>15</sup> plantea que la presencia de síntesis intratecal de BOC de IgG ocurrirá en el 50-60% de los pacientes con EM y sólo en 20% de los niños con EMAD es de recalcar que estos casos infrecuentes se observa negativización meses después; sin embargo este estudio no se realiza en todos los centros de forma rutinaria y mucho menos el seguimiento de los casos de EMAD positivos a BOC.

En la EMAD se han empleado tres tipos de tratamiento inmunomodulador: corticoides, inmunoglobulina y plasmaféresis. Siendo el tratamiento esteroide el que habitualmente se recomienda; sin embargo al momento no se ha realizado un ensayo controlado de pacientes y en otras series e inclusive se ha cuestionado el uso de esteroides ya que se han observado remisiones espontáneas hasta en el 75% de los casos.<sup>12</sup> En nuestro estudio se empleó la terapia esteroideal en 27 (88.5%) de los casos, frecuencia similar a lo observado por Tenenbaum et al<sup>7</sup> en su cohorte pediátrica de 84 pacientes utilizándolo en 96% y algo equiparable al estudio de Murthy et al<sup>8</sup> utilizándolo hasta en 61% de los pacientes. Es importante recalcar que en nuestro estudio en un 70% de los pacientes la dosis fue correcta, según lo recomendado por Shahar et al<sup>18</sup> y Pohl et al.<sup>19</sup> Por otro lado el tratamiento esteroide asociado a inmunoglobulina se utilizó en 5 (13.5%) de nuestros pacientes los cuales se consideraron como primera línea de tratamiento en pacientes con manifestaciones clínicas graves como falla respiratoria, encefalomielopatía, inclusive un caso asociado a Inmunodeficiencia común variable diagnosticada durante la evolución del evento inicial. Así mismo se reservó como segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento con corticoides.

En cuanto al tiempo de mejoría se reportó una variable con una mediana de 5 días y un rango de 1 - 90 días, este hallazgo contrasta de forma mínima a lo reportado por Pohl et al<sup>19</sup> quien reportó que la mejoría clínica se evidencia a las 24 - 48 horas al inicio de la terapia esteroideal.

### **Evolución neurológica.**

En general se ha reportado un buen pronóstico de la EMAD señalándose por Tenenbaum et al<sup>7</sup> en un estudio prospectivo de 84 pacientes, Murthy<sup>10</sup> en un estudio retrospectivo de 18 pacientes, Dale et al<sup>17</sup> en 48 pacientes; reportando que la EMAD presenta un curso monofásico 86 - 92% con recuperación completa en los pacientes tratados con terapia esteroideal.

Sin embargo llama la atención que estos estudios se realizaron previo a los nuevos criterios propuestos por el *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG 2007),<sup>4</sup> en donde se establecen criterios específicos para considerar recaídas y presentaciones multifásicas e inclusive pese a esto reportándose recurrencias de un 5.5

a 20% en los pacientes no tratados.<sup>7,16</sup> Por lo tanto es importante destacar que en los estudios antes referidos se utilizaron criterios diagnósticos diferentes a los que se utilizan a la actualidad; además de que el seguimiento fue un periodo corto de 18 meses a 6 años; por lo que muchas de las formas de recurrencia o presentación multifásica pudieron ser subdiagnósticas o manejadas como otra enfermedad desmielinizante.<sup>7,10</sup>

A este respecto en nuestra serie la presentación fue monofásica en 22 (59.5%) pacientes y recurrente y/o multifásica en 14 (37.8%) pacientes. Se excluye 1 (2.7%) paciente quien falleció en el evento inicial y por lo tanto no se dio seguimiento a largo plazo.

Estos hallazgos son similares para la presentación monofásica según lo descrito por Tenenbaum et al.<sup>7</sup> hasta en 94% de los pacientes, pero no para la presentación de formas recurrentes y multifásicas reportándose en un 6%. Cabe señalar que en nuestro estudio los 14 (40%) pacientes que cursaron con progresión a formas recurrente y/o multifásica (se presentaron en un alto porcentaje el 100% de estos curso con una primer evento multifásica) no encontrando estudios similares que describen tales presentaciones. De especial atención son 3 (21.8%) pacientes quienes presentaron segunda multifásica y 3(21.8%) pacientes quienes presentaron un tercer evento multifásico y sólo 2 (14.2%) que presentaron eventos recurrentes. Uno de estos pacientes al momento se ha considerado corticodependiente no encontrándose estudios donde se documenten hallazgos similares a nuestro estudio en este aspecto. Por lo tanto en estos pacientes con más de 2 o 3 eventos al momento continúan considerándose como EMAD ya que no hay lineamientos para establecer posterior a cuantos eventos puede considerarse una enfermedad desmielinizante como la EM. Es importante recalcar que en estos pacientes con diversos eventos multifásicos deben plantearse la utilización de los criterios de Mc Donald para descartar EM e iniciar protocolo de estudio para descartarla, al momento en nuestros pacientes no se ha confirmado este diagnóstico.

A pesar de que en términos generales la evolución neurológica fue buena. En los pacientes con EMAD tratada con esteroide según Tenenbaum et al<sup>7</sup> las secuelas más frecuentemente observadas fueron el déficit motor focal (10 – 20%), trastornos de la conducta y disfunción cognitiva entre 6 - 50% y el desarrollo de epilepsia sintomática en 6%. Sin embargo estos hallazgos difieren con nuestro estudio ya que en el seguimiento a largo plazo en 30 (78.3%) pacientes se evidenciaron complicaciones desde trastorno de

conducta 14 (48.2%), déficit motor 13 (44.9%), epilepsia 12 (41.3%), siendo mayores en nuestro estudio pese a utilización de esquema terapéutico recomendado y pese a que la mayoría presentó una evolución monofásica.

En ningún paciente se utilizó alguna escala de discapacidad, reconociéndose según Tenenbaum et al<sup>7</sup> que esta evaluación junto con evaluación neuropsicológica es importante para la detección de secuelas cognitivas y para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio el fallecimiento se reportó en 2 (5.4%) pacientes que cursaron con desmielinización masiva y herniación cerebral con datos de HIC. A este respecto Alper et al<sup>13</sup> refiere que la mortalidad es rara; sin embargo se ha relacionado con los casos de niños que cursan con complicaciones hemorrágicas o enfermedad fulminante causando incremento de presión intracraneana, otros estudios como el de Leake et al<sup>4</sup> refieren que anteriormente se relacionaba a los casos post vacunal (postsarampión), siendo infrecuentes en la actualidad.

Los controles radiológicos de IRM de cráneo se realizaron en 35 (94.5%) pacientes de los cuales en 14 (37.9%) pacientes desaparecieron las lesiones desmielinizantes durante el tiempo de vigilancia, contrario a los descrito por Tenenbaum<sup>7</sup> quien reportó una completa resolución de las lesiones desmielinizantes entre los 3 y 24 meses después del tratamiento corticoide en nuestro estudio fue similar a los descrito por Murthy<sup>8</sup> con resolución completa de las lesiones desmielinizantes luego del tratamiento entre el 37 – 75%.

### **Factores pronóstico para progresión.**

Se han realizado pocos estudios en donde se describen los factores pronóstico para la progresión a formas recurrentes, multifásicas y EM en la edad pediátrica. Uno de estos es el realizado por Torricelli et al<sup>3</sup> en donde plantea que las manifestaciones clínicas con inicio fulminante, el deterioro grave del estado de conciencia, la afectación medular, la falla respiratoria, la hipertensión endocraneana, la neuritis óptica unilateral o bilateral y la edad menor de 2 años. Así como la pobre respuesta a los corticoides administrados tempranamente; aquellos pacientes en los que los corticoides orales no se administran de

4 a 6 semanas después del tratamiento endovenoso; se han relacionado con factores pronóstico para la progresión a formas recurrentes y multifásica.

Para el desarrollo de esclerosis múltiple se encuentran el estudio descriptivo de Suppiej *et al.*<sup>24</sup> realizado en una población de 24 niños italianos, en donde identificó que la presencia de BOC en LCR, enlentecimiento en el EEG, PEV anormales en el evento inicial se asociaba con pobre pronóstico. Por su parte Alper *et al.*<sup>25</sup> planteó que la ausencia de una infección asociada previa, presencia de BOC en el LCR, lesiones en la IRM con valor predictivo positivo ( $p < 0.001$ , OR=126.8, 95% CI 6.5–2463.4) para el desarrollo de una EM como son: lesiones periventriculares (LPV), existencia simultánea de lesiones que captan contraste y lesiones infratentoriales se consideran factores pronóstico para desarrollo de EM.

Por último Stonehouse<sup>11</sup> *et al* reportó también que como factor asociado a presentaciones multifásicas el virus del Herpes simple.

En nuestro estudio sólo fue evidente que el sexo femenino 22 (54.9%) represento un mayor porcentaje siendo igual de frecuente en el grupo que progreso y no progreso, esto en relación con el tamaño de la muestra; sin embargo Torriceli<sup>3</sup> considera este factor como un pronóstico para desarrollo de EM

En cuanto a la respuesta a esteroide no se documento una diferencia porcentual ya que en ambos grupos se utilizo el tratamiento esteroideal adecuado.

En los pacientes que progresaron se identificaron como factores pronóstico con mayor frecuencia en el evento inicial: 1 (11%) paciente se reportó positividad para las BOC en LCR, 2(15.3%) pacientes con aislamiento microbiológico (VHS infección activa y CMV infección no activa respectivamente) 4 (28.6%) debutaron con falla respiratoria, 4(31%) pacientes se evidenciaron LPV y pericallosas en IRM, 6(46%) pacientes pertenecieron al grupo radiológico C y en 15 (42%) el EEG se reportó con disfunción. Sin embargo de estos factores identificados únicamente para las lesiones periventriculares y pericallosas se determino una  $p = 0.06$ , esto más o menos similar a lo reportado por Alper *et. al.*<sup>15</sup>

En nuestro estudio el grupo de pacientes que no progreso (monofásicos) debutaron con mayor frecuencia de afección de medula espinal, correlacionable con los hallazgos en IRM de este grupo 23%. Sin embargo ningún factor fue estadísticamente significativo.

No hubo diferencias porcentuales significativas para la edad, ni los casos que debutaron con neuritis óptica, hipertensión endocraneana, ni significancia estadística.

El seguimiento y vigilancia en nuestra serie fue variable de 0.5 a 5 años, con una mediana de 24 meses. A este respecto Atzori et al.<sup>28</sup> reportó en 68 niños italianos la importancia del seguimiento a largo plazo para ayudar a diferenciar entre un cuadro de EMAD y una EM ya que los niños con un cuadro monofásico de EMAD pueden presentar recurrencias frecuentes varios años después; considerado que el tiempo de seguimiento es insuficiente, lo que disminuye la sospecha diagnóstica de EM o en su defecto se continúa considerando erróneamente formas de EMAD. Considerándose que si quiere confirmar definitivamente el diagnóstico de EMAD la única herramienta válida es el seguimiento prolongado de los niños afectados.

Por último es conveniente describir las limitaciones de nuestro estudio tales como: 1) que es un estudio retrospectivo con seguimiento a corto plazo, 2) en la revisión de los expedientes no todos los casos contaban con los estudios complementarios que se plantearon para evaluar los factores pronóstico como PEV, EEG, PEATC, IRM sobre todo durante el seguimiento 4) la reevaluación de los estudios se realizo por el alumno y maestro investigador considerándose observador dependiente y 3) porque no se cuenta con un protocolo de diagnóstico ni seguimiento de estos pacientes de forma integral.

Así como destacar las fortalezas de nuestro estudio por varias razones: 1) porque no se encontraron estudios a nivel nacional similares, 2) la muestra es similar a los estudios actuales realizados a nivel internacional 3) por la descripción de las características clínicas, epidemiológicas, radiológica que permitirá tener un panorama más amplio de esta enfermedad en la población pediátrica mexicana 4) por la revaloración de los casos en base a criterios diagnósticos actuales 5) porque intenta establecer una relación entre los factores pronóstico para la progresión a formas recurrentes, multifásica y a EM lo que se ha realizado en muy pocos estudios

**Las recomendaciones que realizamos después de haber realizado este estudio:**

- 1) Realizar un protocolo de diagnóstico y seguimiento en los pacientes con EMAD, de acuerdo con las formas de presentación.
- 2) Para el seguimiento de los pacientes con evolución monofásica un periodo de seguimiento mínimo de 2 – 5 años y para los pacientes con formas recurrente y multifásica un periodo más prolongado no menor a 5 años.
- 3) Para el seguimiento de los pacientes con evolución multifásica se recomienda aplicar los criterios de Mc Donald, realización de BOC en LCR.
- 4) Para ambos grupos se recomienda vigilancia neuropsicológica con evaluación de la escala de discapacidad.
- 5) Para el seguimiento radiológico se recomienda estudio de IRM de cráneo y médula espinal de control a los 3, 6 y 12 meses del evento inicial. A partir de la primera IRM normal los pacientes deberán llevar seguimiento al menos 2 controles en los siguientes 5 años.
- 6) Los estudios neurofisiológicos como EEG, PEV, PEATC, PESS, VCN, se recomienda realizarse en base manifestaciones clínicas en el evento inicial y en el seguimiento.
- 7) Por último es de suma importancia en estos pacientes el manejo multidisciplinario con apoyo de neuropsicología, rehabilitación para tratamiento de complicaciones y para mejora de la calidad de vida de los pacientes.
- 8) A fin de mejorar la calidad de atención de los pacientes con diagnóstico de EMAD se sugiere la realización de un protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes a largo plazo así como manejo multidisciplinario para detección y manejo de complicaciones.

## CONCLUSIONES.

1. En los pacientes pediátricos con EMAD predomina la forma de presentación monofásica en 60% seguido de las formas recurrentes y multifásicas en 40%.
2. Las principales manifestaciones neurológicas en pacientes con EMAD son la alteración del estado de conciencia (94.6%), el déficit motor (78.3%), los signos piramidales (80%), la alteración de los nervios craneales (64.9%).
3. Se identificaron 3 grupos radiológicos en la IRM de cráneo: Grupo A (15.2%), Grupo B (57.6%) y Grupo C 9 (27.2%).
4. Las complicaciones se observaron en 78.3% de los pacientes siendo las más frecuentes el trastorno de conducta 48.2%, déficit motor 44.9%, epilepsia 41.3%. La mortalidad se presentó en 2 (5.4%) pacientes.
5. En general no se observaron factores relacionados con la progresión hacia formas recurrentes, multifásicas y a EM; sin embargo las lesiones periventriculares y pericallosas parecen ser un factor relacionado con la progresión.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Tenenbaum S. Encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple en pediatría. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22:163 - 179.
2. Tenenbaum S. Encefalomiелitis diseminada aguda: Estudio prospectivo de una cohorte pediátrica. *Medicina infantil* 2005; XII: 180 - 191.
3. Torricelli E. Encefalomiелitis diseminada en la niñez. *Rev Neurol* 2006; 42:S75-S82.
4. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68:S7-S12.
5. Lucas J. An account of uncommon symptoms succeeding the measles with additional remarks on the infection of measles and smallpox. *London Med J.* 1790; 11:325-331.
6. McAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: its sequela and its relationship to disseminated sclerosis. *Lancet* 1931; 846-852.
7. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long – term follow – up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 17:810 - 814.
8. Leake JAD, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:756-764.
9. Lee YL. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis clinical course. *Korean J Pediatr.* 2011; 54:234-240.
10. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002; 110:21-28.
11. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child.* 2003; 88:122-44.
12. Nathan P, Young, Weinshenker, Lucchinetti CF. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Understanding an Controversies. *Semin Neurol* 2008; 28:84-94.
13. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2012; 27:1408-1425.
14. Callen DJ, Shroff M, Branson H, Li D, Lotze T, et al. Role of MRI in then differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72:968-973.

15. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis.* 2005; 90: 336 - 39.
16. Hung K, Liao HT, Tsai MI. Postinfectious encephalomyelitis: etiologic and diagnostic trends. *J Child Neurol* 2000; 15:666-670.
17. Dale RC, De Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-2422.
18. Shahar E, Andraus J, Savitzki D, PilarG, Zelnik N. Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high – dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 2002; 17:810-814.
19. Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Currents Treatment Options in Neurology* 2012; 14: 264-275.
20. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel I. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol* 2001; 24:139-143.
21. Keegan M, Pineda AA, McClelland RI, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143 -146.
22. Peña JA, Montiel-Nava C, Hernández F, Medrano E, Valbuena O, Cardozo J. Encefalomiелitis aguda diseminada en niños. IX Congreso anual de trastornos autoinmunes. *Rev Neurol* 2002; 34: 163-168
23. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallé K, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2004; 127:1942–1947
24. Suppiej A, Vittorini R, Fontanin M, De Grandis D, Manara R, Atzori M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in Children: focus on relapsing patients. *Pediatr Neurol* 2008; 39:12-17.
25. Alper G, Heyman R, Wang Li. Multiple sclerosis and acute disseminate encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol.* 2009 June; 51: 480–486.

26. Murthy JM, Yangala R, Meena AK, Jaganmohan RJ. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and MRI study from South India. *J Neurol Sci.* 1999; 165:133-138.
27. Callen DJ, Shroff M, Branson H, Li D, Lotze T, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72:968-973.
28. Atzori M, Bastistella PA, Perini P, Calabrese M, Fontain M, Laverda AM et al. Clinical and diagnostic of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: a single centre prospective study. *Mul Scler* 2009; 15: 363 -370.
29. Ranzato F, Prini P, Tzintzeva E, increasing frequency of multiple sclerosis in Padova Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mul Scler* 2003; 9:287-3 92

**ANEXO I**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**  
**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:**

**FACTORES PRONÓSTICO PARA LA PROGRESIÓN DE LA ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA A FORMAS RECURRENTE, MULTIFÁSICA Y A ESCLEROSIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI.**

Iniciales del nombre del paciente: _____	Folio: _____
Edad: ____ años/ ____ meses	Género: Femenino <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/>
Fecha de nacimiento (dd/mm/aa):	Fecha de recolección de datos: _____
Fecha de última cita a la consulta externa de neurología (dd/mm/aa): _____	Estación del año: Primavera <input type="radio"/> Verano <input type="radio"/> Otoño <input type="radio"/> Invierno <input type="radio"/>
Peso: _____ kg	
Antecedente heredofamiliar de Esclerosis múltiple	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>

**EN EL EVENTO INICIAL DE EMAD:**

Variable	Unidades o categoría.			
<b>Factores precipitantes</b>	1. Infección de vías respiratorias		<input type="radio"/>	
	2. Gastroenteritis		<input type="radio"/>	
	3. Enfermedad exantemática: _____		<input type="radio"/>	
	4. Vacunación: _____		<input type="radio"/>	
	5. Ninguno		<input type="radio"/>	
	6. Otro (especificar): _____		<input type="radio"/>	
<b>Tiempo de instalación del cuadro agudo.</b>	Días – semanas.		<input type="radio"/>	
<b>Fase prodrómica.</b>	1. Fiebre		<input type="radio"/>	
	2. Cefalea		<input type="radio"/>	
	3. Vómitos		<input type="radio"/>	
	4. Exantema		<input type="radio"/>	
	5. Otro		<input type="radio"/>	
<b>Manifestaciones neurológicas.</b>	1. Alteración del estado de conciencia (encefalopatía, somnolencia, letargo, coma)	<input type="radio"/>	7. Crisis convulsivas.	<input type="radio"/>
	2. Síndrome piramidal uni o bilateral.	<input type="radio"/>	8. Afección de la médula espinal y sistema nervioso periférico: encefalomieloradiculoneuropatía, disfunción esfinteriana.	<input type="radio"/>
	3. Déficit motor: hemiparesia, cuadriparesia.	<input type="radio"/>	9. Síndrome extrapiramidal	<input type="radio"/>

<b>Hallazgos en IRM</b>	4. Ataxia cerebelosa	<input type="radio"/>	10. Alteraciones de la sensibilidad superficial y/o profunda.	<input type="radio"/>
	5. Afección de nervios craneanos: paresía, oftalmoplejía, neuritis óptica.	<input type="radio"/>	11. Trastorno del lenguaje: disartria, afasia, mutismo.	<input type="radio"/>
	6. Meningismo	<input type="radio"/>		
	A. Lesiones pequeñas (con diámetro menor a 5 mm)	<input type="radio"/>	3. Médula espinal (lesiones intramedulares).	<input type="radio"/>
	B. Lesiones grandes, confluentes o tumefactas, las cuales pueden mostrar edema.	<input type="radio"/>	4. Efecto de masa de lesiones.	<input type="radio"/>
	C. Lesiones con compromiso bitalámico simétrico bilateral.	<input type="radio"/>	5. Afección de sustancia gris cortical.	<input type="radio"/>
	D. Hemorragia más lesiones grandes y confluentes	<input type="radio"/>	6. Lesiones pericallosas	<input type="radio"/>
	1. Refuerzo perilesional con gadolinio en T1 con contraste en anillo abierto o cerrado	<input type="radio"/>	7. Lesión única en sustancia blanca 1-2 cm	<input type="radio"/>
	2. Lesiones ovoideas periventriculares.	<input type="radio"/>	8. Efecto de masa en las lesiones.	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en TAC de cráneo.</b>	A. Lesiones pequeñas (con diámetro menor a 5 mm)	<input type="radio"/>	1. Afección de la sustancia gris cortical	<input type="radio"/>
	B. Lesiones grandes, confluentes o tumefactas, las cuales pueden mostrar edema.	<input type="radio"/>	2. Lesiones ovoideas periventriculares y/o pericallosas	<input type="radio"/>
	C. Lesiones con compromiso bitalámico simétrico bilateral.	<input type="radio"/>	3. Edema cerebral	<input type="radio"/>
	D. Hemorragia más lesiones grandes y confluentes.	<input type="radio"/>	4. Otros	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en citoquímico LCR</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	2. Pleocitosis (especificar)	<input type="radio"/>
			3. Hiperproteíorraquia	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en panel viral de LCR (en caso de realizarse)</b>	1. Negativo	<input type="radio"/>	2. Positivo (especificar): _____	<input type="radio"/>
<b>BOC en LCR</b>	1. Presente	<input type="radio"/>	2. Ausente	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en el EEG</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	2. Actividad irritativa o paroxística	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en PEV</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	2. Disfunción de la vía visual (Neuritis óptica).	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en PEATC</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	2. Disfunción de tallo cerebral alto (especificar): _____	<input type="radio"/>
<b>Hallazgos en PESS</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	2. Disfunción periférica, medular, cortical (especificar):	<input type="radio"/>

<b>Hallazgos en VCN</b>	1. Normal	<input type="radio"/>	3. Axonal	<input type="radio"/>	
	2. Desmielinizante	<input type="radio"/>	4. Mixta	<input type="radio"/>	
<b>Tratamiento utilizado.</b>	1. Esteroides <input type="radio"/>	2. Inmunoglobulina <input type="radio"/>	3. Plasmaféresis <input type="radio"/>	4. Ninguno <input type="radio"/>	
<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Tiempo de administración</b> Días – semanas	<b>Modo de administración</b> (envenoso/ oral)	<b>Dosis mg/kg/día</b>	<b>Fecha de inicio</b>	<b>Fecha de término</b>
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Tiempo de mejoría clínica.</b>	Horas: (especificar): _____	<b>Tiempo de hospitalización:</b>	Días: (especificar): _____		
<b>Estancia hospitalaria en UTIP</b>	1. Sí <input type="radio"/>		2. No <input type="radio"/>		

**EN EL TRASCURSO DE LA VIGILANCIA.**

Variable	Unidades o categoría.					
<b>Complicaciones a largo plazo</b>	1. Ninguno <input type="radio"/>	2. Trastorno del lenguaje <input type="radio"/>	3. Déficit motor focal <input type="radio"/>	4. Trastornos de conducta <input type="radio"/>	5. Epilepsia sintomática <input type="radio"/>	6. Otros <input type="radio"/>
<b>Tiempo de aparición de secuelas: días – meses</b>						
<b>Tiempo de vigilancia</b>	Meses – años (especificar): _____					

Variable	Unidades o categoría.	
<b>Forma clínica de presentación.</b>	<b>1. Monofásica</b>	
	<b>2. Recurrencia (especificar fecha):</b>	
	2.1 Primera recurrencia	
	2.2 Segunda recurrencia	
	<b>3. Multifásica (especificar fecha):</b>	
	3.1 Primera multifásica	
	3.2 Segunda multifásica	
	<b>4. EM (especificar fecha de diagnóstico):</b>	