



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“DIFERENCIA EN LOS FACTORES PRONÓSTICOS ENTRE
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE INICIO EN EDAD
PEDIÁTRICA Y ADULTA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD:

NEUROLOGÍA

Presenta: □

Dr. Pérez Ortiz Luis Alberto

Asesor: □

Dra. Quiñones Aguilar Sandra

Ciudad de México; Agosto 2017



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO CMN 20 DE NOVIEMBRE”

TEMA: “Diferencia en los factores pronósticos entre pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en edad Pediátrica y Adulta ”

Dr. Pérez Ortiz Luis Alberto

Tesista

**Dra. Erazo Valle Solís Aura
Argentina**

Jefe de la División de
Enseñanza e Investigación

Dra. Quiñones Aguilar Sandra

Asesor de Tesis/
Especialidad en Neurología

Dra. Núñez Orozco Lilia

Jefe del servicio de Neurología
Adultos/Profesor Titular del
curso de Neurología

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	30
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFIA	34
AGRADECIMIENTOS	36

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**“DIFERENCIA EN LOS FACTORES PRONÓSTICOS ENTRE PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE INICIO EN EDAD PEDIÁTRICA Y ADULTA”**

Autores: Pérez Ortiz Luis Alberto¹, Sandra Quiñones Aguilar², Lilia Núñez Orozco³

¹Residente de 3er año de Neurología,²Médico Adscrito al servicio de Neurología Adultos,³Jefe de Servicio de Neurología Adultos.

Antecedentes

La Esclerosis Múltiple (EM) es causa de discapacidad permanente entre pacientes jóvenes. Tiene una prevalencia global de 33/100 000 habitantes, el 5% inician en la edad pediátrica. Aunque no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la edad pediátrica (EMP) y adulta(EMA), algunos estudios han demostrado mejor pronóstico en EMP con progresión más lenta en comparación con los pacientes de inicio en edad adulta. Se sugiere que los factores demográficos y clínicos juegan un papel importante en el curso de la enfermedad.

Objetivo

Comparar la historia natural y los factores pronósticos entre los pacientes con EMP y EMA.

Métodos

Se realizó el análisis retrospectivo de 153 pacientes con diagnóstico de EM. Pacientes con diagnóstico antes de los 18 se consideraron con EMP. Se compararon las características clínicas entre los 2 grupos. Para el análisis de supervivencia se tomó el tiempo en alcanzar una puntuación de 6 en la Escala Modificada de Discapacidad (EDSS), se comparó mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis Long-rank

Resultados

El 44.82% tenían EMP. Las características clínicas de los 2 grupos no fueron significativamente diferentes, predominando la presentación monosintomática siendo los síntomas motores los mas frecuentes. La media del tiempo para alcanzar 6 puntos de EDSS fue mayor en los pacientes con EMP. El análisis de supervivencia por Kaplan-Meier no mostro diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones

La Historia Natural y los factores pronósticos entre los 2 grupos no fueron significativamente diferentes, por lo tanto, las estrategias de tratamiento pueden ser similares entre ambos grupos.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es un desorden heterogéneo del SNC con características clínicas y patológicas variables, resultado de diferentes mecanismos patológicos, como inflamación, desmielinización y degeneración axonal que desembocan en lesión tisular. Sin embargo, aún su causa parece incierta, dentro de las teorías más aceptadas se encuentra el mecanismo autoinmune mediado por linfocitos autoreactivos, que median la activación microglial y la neurodegeneración crónica.¹ Otras teorías alternas incluyen etiología inmune desencadenada por una infección viral crónica (Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus y Virus de Varicela Zoster), secundario a un proceso degenerativo neuroglial determinado genéticamente y por insuficiencia venosa cerebrospinal crónica.²

La incidencia y prevalencia de EM varía geográficamente, se ha documentado en varios estudios epidemiológicos principalmente de países desarrollados. En Europa, Canadá y Estados Unidos la prevalencia se encuentra entre 60 y más de 100 casos por cada 100 000 habitantes, a diferencia de África y Asia donde se encontró una prevalencia más baja de 40/100 000. Las características clínicas y epidemiológicas de la Esclerosis Múltiple varían de acuerdo a los factores genéticos y ambientales, por lo que la incidencia en los países Latinoamericanos es diferente a la reportada, ya que está compuesta de una población con gran diversidad étnica.²⁷

En una revisión sistémica realizada para Latinoamérica se encontró una incidencia de 0.5 a 1.9 casos por 100 000 habitantes/año, prevalencia de 0.75 a 21.5 casos por 100 000 habitantes, con incremento del riesgo en áreas ubicadas a mayor distancia del ecuador, siendo más frecuente en lugares en zonas templadas que tropicales.^{3,28,29} México está localizado en una zona geográfica transicional con población que comparte una diversificación de genes procedentes de Europa y Asia, lo que representa una serie de condiciones que favorecen el desarrollo de Esclerosis Múltiple.⁴ En México, según las publicaciones de series hospitalarias y poblacionales, se indica un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple, en el norte de México se habla de que hay de 12 a 15 casos por cada 100 000 habitantes²⁶; Sin embargo, este estudio sólo incluyó pacientes que tenían acceso a los servicios de seguridad social, a la cual tienen acceso cerca del 50% de la población del país.⁵

La EM es la enfermedad más común del SNC que causa discapacidad en adultos jóvenes, aparte del trauma⁶. Se considera que se presenta en poblaciones genéticamente susceptibles, como resultado de exposición ambiental. Afecta más a mujeres que hombres, se estima una relación mujer hombre de aproximadamente 2:1, siendo mayor en algunos ensayos.⁷ Una revisión sistemática y metaanálisis reportó un incremento de la incidencia de EM en mujeres^{8,25}, desconociéndose aun el motivo. Por otro lado, un estudio de casos y controles realizado en Grecia documentaron el incremento de la incidencia de EM en mujeres que migraron desde áreas rurales a urbanas desde 1980, con lo cual se especuló sobre la influencia de los factores ambientales que acompañan a la urbanización pudieran favorecer el desarrollo de EM.⁹

La edad promedio es de 23.5 años y 30 años para mujeres y hombres respectivamente, con pico de inicio de 5 años antes en las mujeres que, en hombres, siendo raro el inicio en los primeros años de la vida y después de la séptima década de la vida. La esclerosis múltiple puede tener diferentes cursos clínicos, dependientes de la actividad de la misma, por lo que esta categorizada de la forma siguiente, en subtipos clínicos: Síndrome Clínicamente aislado, EM Remitente recurrente, EM Secundaria progresiva y Primaria Progresiva. Con base en lo anterior, también se ha estudiado la edad de inicio con respecto a la variante clínica, encontrando que la variante Remitente recurrente tiene un curso más temprano, con un promedio entre los 25 y 29 años, que posteriormente se convierte a variante Secundaria Progresiva con una edad promedio de 40 a 49 años, por otro lado, la variante Primaria Progresiva tiene un inicio entre los 39 y 41 años.¹⁰

No hay hallazgos clínicos únicos en EM, pero si algunos pueden ser característicos de la enfermedad, dentro de los más comunes se incluyen síntomas de tipo sensitivos, pérdida visual unilateral, debilidad motora aguda y subaguda, diplopía, alteraciones de la marcha y del equilibrio, vértigo, problemas vesicales, ataxia, mielitis transversa y dolor. Por lo anterior, el inicio suele ser polisintomático, sin que hasta el momento se haya identificado si existe un pródromo de EM. El cual se define como el periodo de tiempo entre el inicio del deterioro funcional basal hasta que reúne todos los criterios diagnósticos. Se ha intentado estudiar la presencia del mismo, sin embargo, debido a la constelación de los síntomas este suele ser inespecífico, particularmente en los estadios tempranos. Dentro de los síntomas que pueden experimentar antes del diagnóstico de EM, se encuentran fatiga, depresión y alteraciones cognitivas.

Lo que se sabe actualmente, es que los pacientes típicamente debutan con Síndrome Clínicamente Aislado (SCA), el cual se define como primer evento neurológico, en el que se observa desmielinización que involucra nervio óptico, cerebro, cerebelo, tallo o medula espinal. Se ha pensado que el SCA es el primer signo de EM, sin embargo, se pueden identificar anomalías radiológicas en la ausencia de síntomas, determinándose como Síndrome Radiológico Aislado (SRA), que se describe en pacientes con alteraciones estructurales en SNC que son altamente sugestivo de desmielinización, por consecuencia, tienen un alto riesgo de desarrollar EM. La observación de estos hallazgos, de forma conjunta con la evidencia sobre los factores de riesgo conocidos para EM, conduce a la posibilidad de que la enfermedad se desarrolle de forma subclínica. Por lo tanto, la existencia de un pródromo en EM es fuerte, sin embargo, ha recibido poca atención. Por lo tanto, los síntomas prodrómicos no son prospectivamente determinantes, y se deberían dirigir las investigaciones hacia identificar que síntomas se relacionan con el inicio de la enfermedad, estos hallazgos permitirían entender el trayecto de la enfermedad, desde los factores de riesgo hasta el diagnóstico clínico.¹¹

El empeoramiento por discapacidad debido a EM tiene una alta variabilidad. El impacto de la EM varía de acuerdo a diferentes mediciones, donde se incluyen la severidad de los signos y síntomas, frecuencia de recaídas, índice de empeoramiento, así como la discapacidad residual.

La escala de discapacidad de Kutzke o la Escala expandida de Discapacidad (EDSS), es usada frecuentemente para evaluar la discapacidad clínica en EM, este

índice usa un rango desde 0 para función y examen clínico normal hasta 10 para muerte por EM. Esta escala no es lineal y hace énfasis en la capacidad para deambular en puntuaciones por arriba de 4.

En la mayoría de los estudios de cohorte se encontró una distribución bimodal de las puntuaciones del EDSS, con picos en valor de 1 (sin discapacidad con mínimos signos neurológicos) y 6 (uso de bastón para caminar). El tiempo que transcurre en los pacientes hasta que presentan discapacidad varía con cada puntuación, con una media de tiempo de 1.2 años para puntuaciones de 4 a 5, mientras que para una puntuación de 1 es de 4 años y de 6 de 3 años.¹²

La frecuencia de recaídas es muy variable. La mayoría de los estudios han arrojado un promedio de 0.4 a 0.6 recaídas por año, estas tienden a ser más frecuentes durante los primeros años de la enfermedad y disminuir con los años¹². Otros sugieren una alta frecuencia de recaídas en los primeros 2 a 5 años después del diagnóstico, este está asociado con el incremento del riesgo de progresión secundaria.^{13,14}

Una variedad de factores se ha observado como posibles factores pronósticos en EM, que pudieran modificar el curso de la enfermedad y predecir exacerbaciones, sin embargo, ninguna se ha establecido de forma exacta, además de la limitación para predecir buenos resultados en los pacientes con EM.¹⁵

La forma en recaídas se ha asociado con mejor pronóstico en comparación con las formas progresivas, ya que en un estudio observacional sobre la historia natural de la enfermedad encontró que la discapacidad irreversible ocurre más pronto en pacientes quienes tiene desde su inicio una forma progresiva que aquellos que presentaron remisiones y recaídas.¹⁶

Ciertos tipos de síntomas de EM al inicio se ha pensado que pueden predecir un pronóstico favorable o desfavorable, sin embargo, los ensayos clínicos que lo han evaluado sugieren que ningún síntoma inicial es un factor pronóstico independiente. En una revisión sistematizada de 27 ensayos publicados en mayo del 2005, evaluó en pacientes con forma Remitente-Recurrente, con síntomas vesicales y/o intestinales y encontró una fuerte asociación con peor pronóstico. Adicional a estos factores la discapacidad a largo plazo en estos pacientes fue favorecida por la recuperación incompleta desde el primer ataque, además por un intervalo corto entre el primer y segundo ataque y la acumulación de la discapacidad.¹⁷

Un estudio observacional encontró que las variables clínicas tempranas presentaban pronto discapacidad, definido por un EDSS de 4, pero no presentaban progresión subsecuente de la enfermedad.¹⁷

ANTECEDENTES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una causa importante de discapacidad en jóvenes adultos. La literatura actual indica que es una enfermedad tanto de componente inflamatorio como degenerativa, por lo tanto, es necesario enfocar las diferentes intervenciones en la protección y reparación de sus efectos en el sistema nervioso central y no solo en el control de la inflamación. La edad de inicio en esta entidad es alrededor de la tercera y cuarta década de la vida, por lo que en los últimos años ha incrementado el interés en inicio de EM durante la infancia.¹⁸ Actualmente se denomina EM Pediátrica, esta se define como el inicio de EM antes de los 18 años, previamente conocida como EM de inicio temprano o juvenil.

Se estima una prevalencia de EM Pediátrica a nivel mundial de 1.32-2.5/100 000 habitantes, el 3-5% de todos los casos de EM inicia antes de los 15 años.

La expresión clínica de EM antes de la etapa adulta es rara y ocurre predominantemente después de una fase subclínica, como lo ha demostrado en hallazgos en Resonancia Magnética. Varios estudios han mostrado que el 50 a 80% de los pacientes con síndrome clínicamente aislado sugestivos de EM tiene lesiones de sustancia blanca multifocales en Resonancia Magnética de encéfalo, sugiriendo que el inicio real de la enfermedad puede preceder a la aparición de los síntomas clínicos.¹⁹

Recientemente se ha demostrado la predisposición temprana durante la adolescencia. En análisis retrospectivos en poblaciones con EM, han arrojado datos que sugiere el inicio clínico de la enfermedad frecuentemente es insidioso y raro antes de los 10 años y después de los 50.

Se reporta que la EM Pediátrica ocurre en 2.7-5% de todos los casos de EM, en otros estudios similares reportar una variabilidad desde 0.6 a 9.4%. Sin embargo, en una cohorte italiana de 793 pacientes mostro una prevalencia del 46% entre los 21 y 30 años, así como 10% de pacientes antes de los 16 años, con un 1.5% antes de los 10 años, 3.1% de 10 a 14 años y 5.3% mayor de los 14 años.²⁰ Esta prevalencia es alta a diferencia de la reportada en estudios previos.^{21,22,23} Probablemente el empleo de criterios diagnósticos, así como los avances en bioquímica, inmunología, radiología y genética molecular han ayudado al diagnóstico temprano en la infancia y edad adulta, así como diferenciarla de otras enfermedades imitadoras de EM.²⁰ En particular, la distinción entre el primer ataque clínico de EM y Encefalomiелitis Aguda diseminada (EAD) el cual es difícil.

En diversos estudios no se ha encontrado diferencias clínicas significativas entre el inicio temprano de EM y el inicio en la edad Adulta. Algunos han mostrado mejor pronóstico en el inicio temprano por progresión más lenta que en el inicio tardío, en otros reportes se ha considerado como indicadores importantes del curso de la enfermedad los factores demográficos y clínicos, como la edad de inicio, el intervalo entre el primer brote y el segundo, el sistema funcional EDSS involucrado en el inicio.¹⁸ Por otro lado, el incremento en la susceptibilidad en las mujeres, también

se ha confirmado en las formas de inicio temprano, sin una diferencia en comparación con las formas de inicio en la edad adulta, con una prevalencia mayor observada en la pubertad (10 a 14 años). Diferentes autores reportan una alta frecuencia de mujeres en ambas formas, enfatizando en la intervención de factores hormonales, sobre todo por la susceptibilidad durante la pubertad y la menopausia.^{24,25}

A lo largo de varios años, han analizado los factores pronósticos involucrados en predecir la evolución de los pacientes con EM, sin estar totalmente clarificados. En un estudio retrospectivo de 78 pacientes con EM Pediátrica, el peor pronóstico se encontró en los pacientes con discapacidad severa desde su inicio. En estudios previos de EM Pediátrica, el curso clínico predominante ha sido Remitente Recurrente, sin reporte de formas primarias progresivas, siendo más frecuente en las formas de inicio tardío de EM, así como el curso secundario progresivo.^{19,32}

En cuanto los síntomas que predominaron en las formas tempranas son que sugerían el involucro de sistemas Cerebeloso y del tallo, mientras que los síntomas motores fueron menos comunes, estos incrementaron conforme a la edad de inicio principalmente en forma primaria progresiva de inicio en la edad adulta de EM. En el curso secundario progresivo el involucro de esfínteres fue lo que aumento el riesgo de discapacidad irreversible, además del número de recaídas en los primeros 2 años.

Se ha encontrado peor pronóstico en un número pequeño de pacientes que iniciaron con EM Pediátrica, asociado a un menor número de factores clínicos a diferencia de la forma de inicio en la edad adulta EM. La baja incidencia del curso clínico primaria progresiva y menor involucro del sistema motor en pacientes con forma de inicio temprano de EM, parece ser de mejor pronóstico para discapacidad a largo plazo, además de tener un factor pronostico negativo a mayor edad de inicio (>14 años).^{34,35} Los pacientes con formas de inicio temprano alcanzan una fase clínica de discapacidad y de progresión posterior a largo curso de las misma. Sin embargo, al iniciar a edad joven con la enfermedad, y a pesar de que el curso clínico se muestra estable por varios años, presentan una forma más severa de la enfermedad que los de inicio en edad adulta, por lo que sugiere que el inicio de la enfermedad como ya previamente lo han reportado, no es un factor favorable para predicción de buen pronóstico en todos los pacientes.^{19,33}

Basados en estas aseveraciones, analizamos el historial de los pacientes con EM para diferenciar por medio de la edad de inicio y el curso el pronóstico a largo plazo y cómo influyen estos factores en el mismo.

En el presente estudio se compara a pacientes de EM Pediátrica y EM inicio en edad Adulta tanto las características clínicas, predictores de discapacidad como pronóstico, con la finalidad de obtener un mejor conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad en nuestra región. Adicional a lo anterior la información obtenida es de suma importancia para la literatura mundial, ya que la historia natural de la enfermedad cambia en diferentes países y entre diferentes grupos étnicos.^{18,31}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Esclerosis Múltiple es una de las causas más comunes de discapacidad permanente en jóvenes. El curso clínico y el pronóstico es favorecido por diversos factores demográficos y clínicos. El número de recaídas, la edad y los síntomas de inicio parecen impactar en el desarrollo temprano de discapacidad y la calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

En los centros de referencia de Esclerosis Múltiple como este CMN 20 de Noviembre, una gran parte de la población cuenta con una edad de inicio variable de Esclerosis Múltiple. Debido a que no está bien establecido la edad de inicio, muchos tienen síntomas desde la edad pediátrica y es hasta la edad adulta es cuando se hace el diagnóstico, con impacto importante en el pronóstico ya que retrasa el diagnóstico, con esto el inicio del tratamiento, además la aparición de algunos síntomas juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad. Nosotros queremos realizar este estudio para determinar si el inicio desde la edad Pediátrica tiene factores pronósticos y características clínicas diferentes a los pacientes con Esclerosis múltiple de inicio en edad Adulta. Ya que el padecimiento aumenta la discapacidad en adultos jóvenes, con esto el costo en la asistencia sanitaria.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los factores pronósticos entre los pacientes con Esclerosis múltiple de inicio en la edad pediátrica y edad adulta del Centro Médico Nacional ISSSTE 20 de Noviembre.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó estudio descriptivo, transversal en 153 pacientes, con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en el CMN 20 de Noviembre registrados desde enero 2000 hasta Julio 2017. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes en el estudio. Se revisó la Historia clínica de cada paciente. La información recolectada incluía la edad del paciente, sexo, lugar de nacimiento y residencia, estado civil, fecha de inicio y de diagnóstico de Esclerosis Múltiple, Historia familiar de Esclerosis Múltiple y de otras Enfermedades Autoinmunes, síntomas iniciales, Puntuación en la Escala de Discapacidad Modificada (EDSS) al inicio y actual a la fecha de recolección, así como numero de recaídas con el último tratamiento, tratamiento actual y variedad clínica de la enfermedad. Ya que el puntaje máximo en EDSS no refleja el promedio real de discapacidad y progresión de la enfermedad no se tomó en cuenta puntajes registrados durante las recaídas, solo entre estos en la variedad clínica Remitente Recurrente.

Se utilizó como punto de corte la edad de 18 años para definir 2 grupos de pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la edad Pediátrica y de inicio en Edad Adulta. El curso clínico se clasificó de acuerdo a las definiciones actualmente aceptadas. Del total de pacientes, 3 pacientes se catalogaron como Síndrome Clínicamente Aislado, 3 pacientes catalogados como Esclerosis Múltiple de inicio en edad pediátrica tenían patrón de Esclerosis Primaria Progresiva, 2 pacientes fallecieron durante el seguimiento por otras causas diferentes a Esclerosis Múltiple, por lo que no fueron incluidos para el análisis estadístico. Se consideró como desenlace el tiempo en el cual alcanzaron el puntaje en EDSS de 6 correspondiente a discapacidad moderada y en presentar variedad secundaria progresiva.

Se utilizó la estadística descriptiva para la obtención de frecuencias absolutas y relativas (razones, proporciones y porcentajes), medidas de tendencia central (media, mediana) medianas de dispersión, desviación estándar, rango, error estándar, intervalo de confianza del 95%.

El ordenador utilizado para el análisis estadístico fue el IMB SPSS versión 21.0 para MAC.

Los pacientes con Esclerosis Múltiple fueron divididos en 2 grupos: Esclerosis Múltiple de inicio en edad Pediátrica y Esclerosis Múltiple de inicio en edad Adulta, utilizando como edad límite la mencionada previamente. Se utilizó X^2 para comparar las características demográficas de los grupos de estudio. El tiempo en alcanzar puntaje de 6 en EDSS y en catalogarse como variante clínica secundaria progresiva, además de la comparación de las diferentes características sociodemográficas mediante curvas de Kaplan-Meier, realizadas de forma individual. Las diferencias en los tiempos de supervivencia fueron analizadas mediante prueba de Mantel-Cox. El valor de $P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En total se evaluó la información de 145 pacientes. De estos, el 37.2% pertenecía al género masculino, y el 62.8% al género femenino, El 38.6% de la muestra presentó discapacidad funcional de acuerdo al puntaje de 6 del EDSS. El estado civil con mayor frecuencia fue soltero con un 62.1%, seguido de casado con un 31% y divorciado en un 6.9% de la muestra. De los pacientes incluidos el 35.9% se encontraba desempleado al momento de recabar los datos. El 20% de los pacientes incluidos se encontraba cursando estudios al momento de recabar los datos. El 57.2% de los pacientes contaba con un grado de estudios de licenciatura, seguido por el bachillerato con un 33.1%. Entre los pacientes estudiados, únicamente el 6.2% presentó antecedentes familiares de enfermedades desmielinizantes y el 26.9% de los pacientes presentó el antecedente de enfermedades exantemáticas, principalmente varicela. El 24.1% de los pacientes contaba con al menos una comorbilidad de acuerdo a los datos recabados en el expediente. En relación a la presentación clínica de la esclerosis múltiple, el 90.3% de la muestra estuvo conformado por la variedad clínica de Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente, representando el 9.7% restante a la presentación de Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. En relación a los tipos de síntoma presentados por los pacientes, el más frecuente fue el motor con un 37.9% de los pacientes, seguido de Ocular con una frecuencia del 25.5%, el sensitivo con un 17.2 % y el Cerebeloso con un 13.8%, con un 5.6% restante que perteneció a otros síntomas con menor prevalencia. (Tabla1)

Tabla 1.- Características Sociodemográficas
CMN 20 de Noviembre 2017.
N=145

Características	n	%
EM Pediátrica	59	40.7
EM Adulto	86	59.3
	145	100
EM Remitente Recurrente	131	90.3
EM Secundaria Progresiva	14	9.7
Femenino	91	62.8
Masculino	54	37.2

Soltero	90	62.1
Casado	45	31.0
Separado	10	6.9
Viudo	0	0

Ninguna	0	0
Primaria	4	2.8
Secundaria	10	6.9
Preparatoria	48	33.1
Licenciatura	83	57.2

Labora	93	64.1
No Labora	52	35.9

**Historia Familiar de Enfermedades
Desmielinizantes**

Si	136	93.8
No	9	6.2

**Antecedentes de Enfermedades
Exantemáticas durante la infancia**

Si	35	24.1
No	110	75.9

Antecedente de Otras Enfermedades

HAS	8	21.6
Asma	2	5.4
LMA	1	2.7
Hipotiroidismo	6	16.2
Epilepsia	14	37.8
Ca Mama	1	2.7
Anorexia	1	2.7
Dermatitis Atóp.	1	2.7
Trastorno	1	2.7
Bipolar	1	2.7
DM2	1	2.7
Vitíligo		

SINTOMA INICIAL

Motor	55	37.9
-------	----	------

Sensitivo	25	17.2
Cerebeloso	20	13.8
Ocular	37	25.5
Otros	8	5.5
EDSS INICIAL		
EDSS 0-4	123	84.8
EDSS 4-6	17	11.7
EDSS >6	5	3.4
EDSS ACTUAL		
EDSS 0-4	83	57.2
EDSS 4-6	13	9.0
EDSS >6	49	33.8

La media del puntaje de EDSS al diagnóstico fue de 2.5, y la media de puntaje al momento de recabar la información de la muestra fue de 3.5. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el EDSS inicial entre los pacientes que desarrollaron discapacidad funcional y aquellos que no, con una media de EDSS al diagnóstico de 1.82 para los pacientes sin discapacidad funcional y un EDSS al diagnóstico de 3.58 en los pacientes que desarrollaron discapacidad funcional. ($p < 0.001$).

Al observar el número de recaídas entre los pacientes con discapacidad funcional y aquellos sin esta, no se observaron diferencias significativas, con una media de recaídas por año de 0.94 en pacientes sin discapacidad funcional, vs 1.17 recaídas en pacientes con discapacidad funcional ($p = 0.215$).

Inicialmente se estudió la historia natural de la enfermedad, determinada a través de una curva de supervivencia de Kaplan-Meier, determinando el evento centinela como la discapacidad funcional. La media de años desde el diagnóstico hasta el desarrollo de discapacidad funcional fue de 22.74 años (IC 95% 19.45-26.03)(Tabla 2). En la Figura 1 podemos observar la curva de supervivencia, donde encontramos que el 40% de los pacientes que presentaron discapacidad funcional, esta ocurrió durante los primeros 10 años de seguimiento tras el diagnóstico.

Tabla 2.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional en CMN 20 de Noviembre ISSSTE

N= 145

Media			
Tiempo (años)	Supervivencia	IC 95%	
22.47	1.6	19.45	26.03

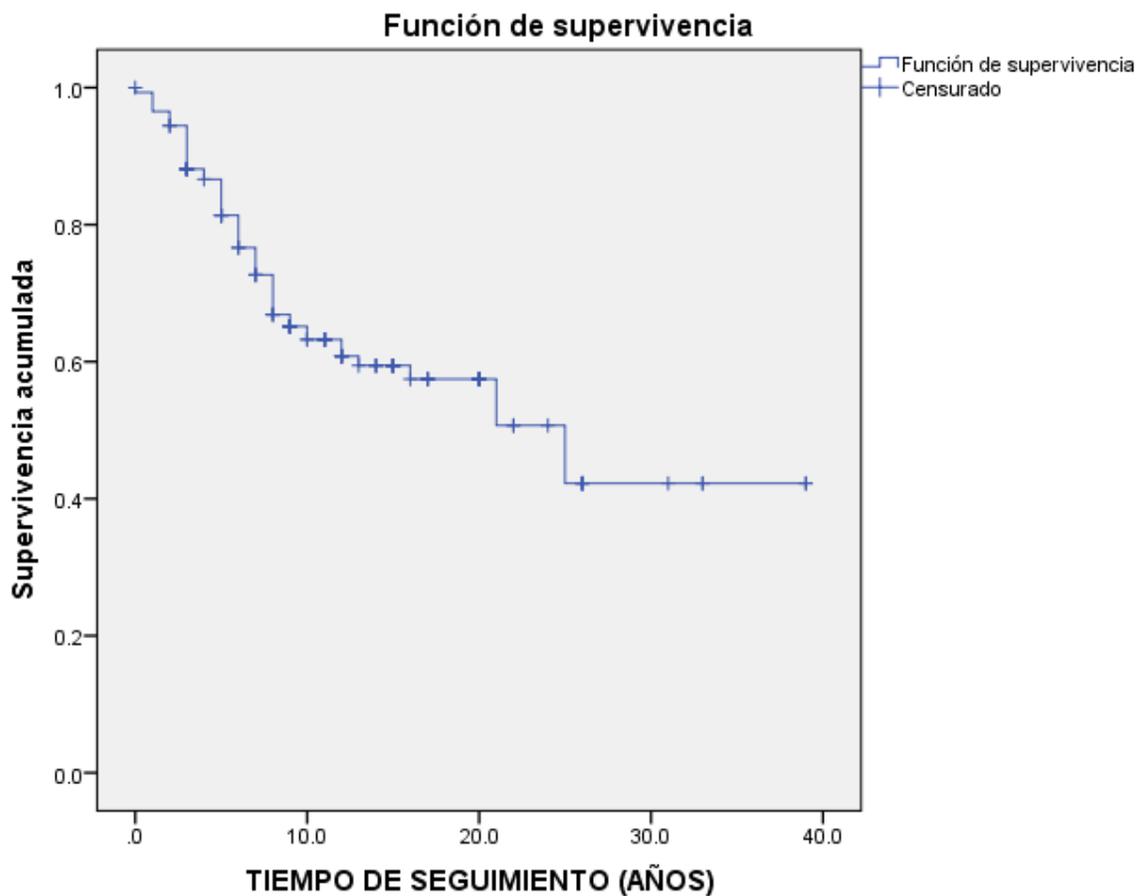


Figura 1. Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta discapacidad funcional por EDSS.

Al analizar las curvas de supervivencia a través del género, podemos observar que la media de supervivencia de los hombres es notablemente menor que las mujeres, siendo de 16.73 años vs 24.54 años respectivamente (Tabla 3). Esta diferencia no fue significativa al realizar el análisis de Log Rank, con una $p=0.17$, como se observa en la figura 2.

Tabla 3.- Tiempo de evolución por género desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

Media				
Genero	Tiempo (años)	Supervivencia	IC 95%	
Femenino	24.5	2.1	20.4	28.6
Masculino	16.7	1.8	13.1	20.2
Total	22.7	1.6	19.4	26.0

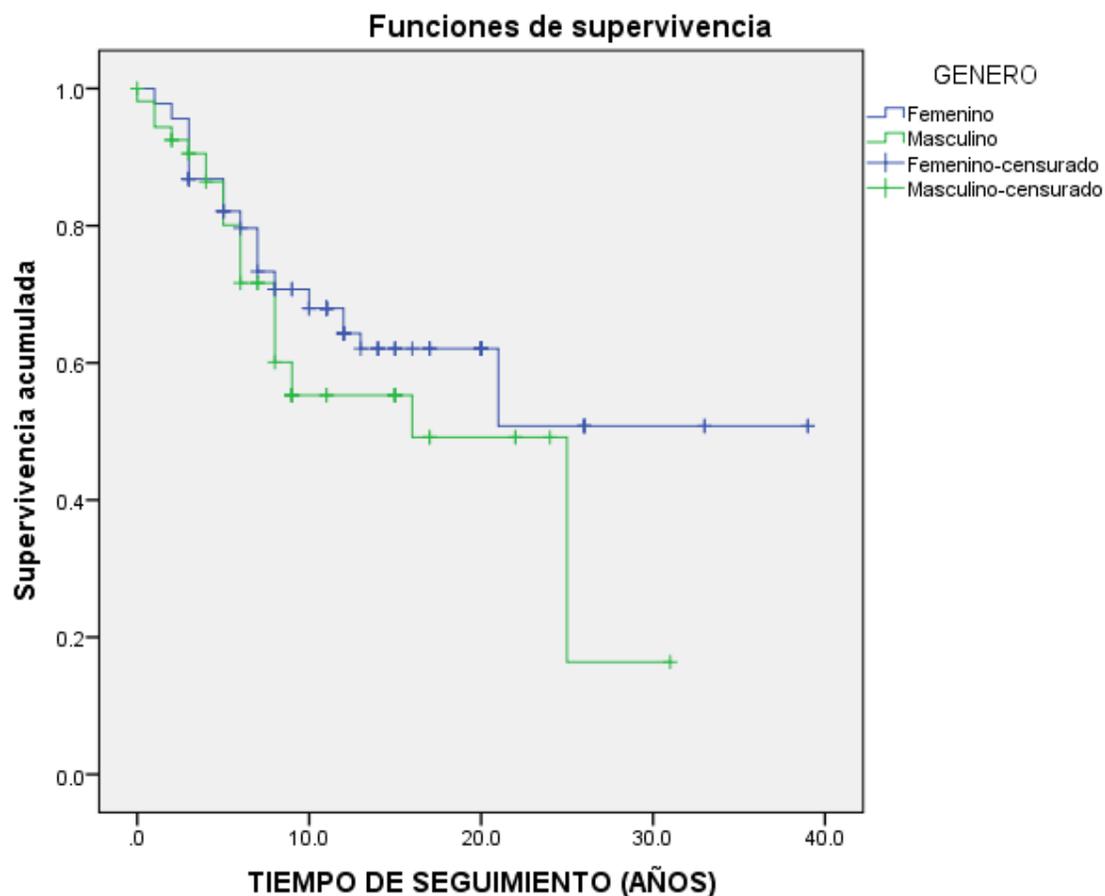


Figura 2.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución por genero desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional. Análisis Long-rank P=0.17

Al analizar la supervivencia de acuerdo al estado civil, las diferencias fueron mínimas entre los grupos, presentando una media de supervivencia menor en el grupo de pacientes divorciados 19 años vs un 20.35 años para los casados y un 20.46 para los solteros. Esta diferencia no fue significativa (0.576). (Figura 3)

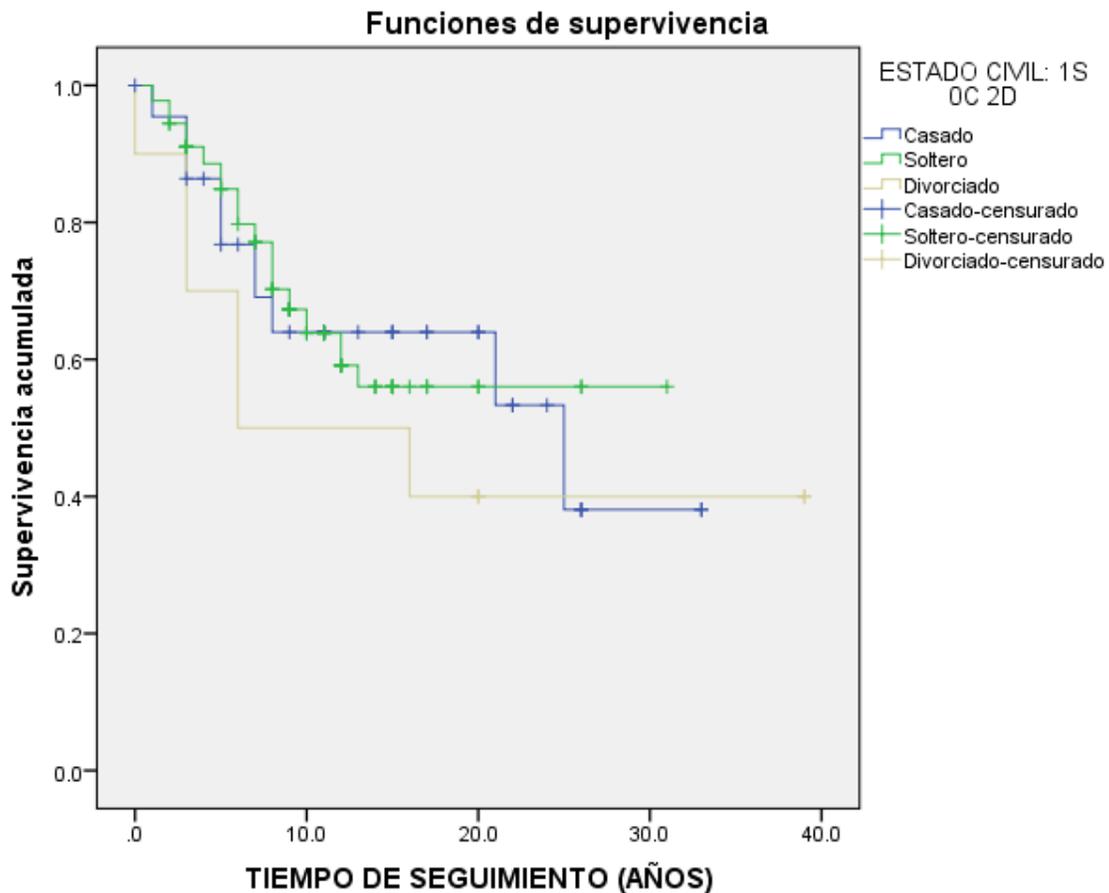


Figura 3.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución por estado civil desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional. Análisis Long-rank P=0.576

En relación a si los pacientes se encontraban laborando o no, se encontró una media de supervivencia menor en los pacientes que se encontraban desempleados en relación a aquellos que si poseían un empleo (16 años vs 23.1 años respectivamente p=0.449). (Figura 4)

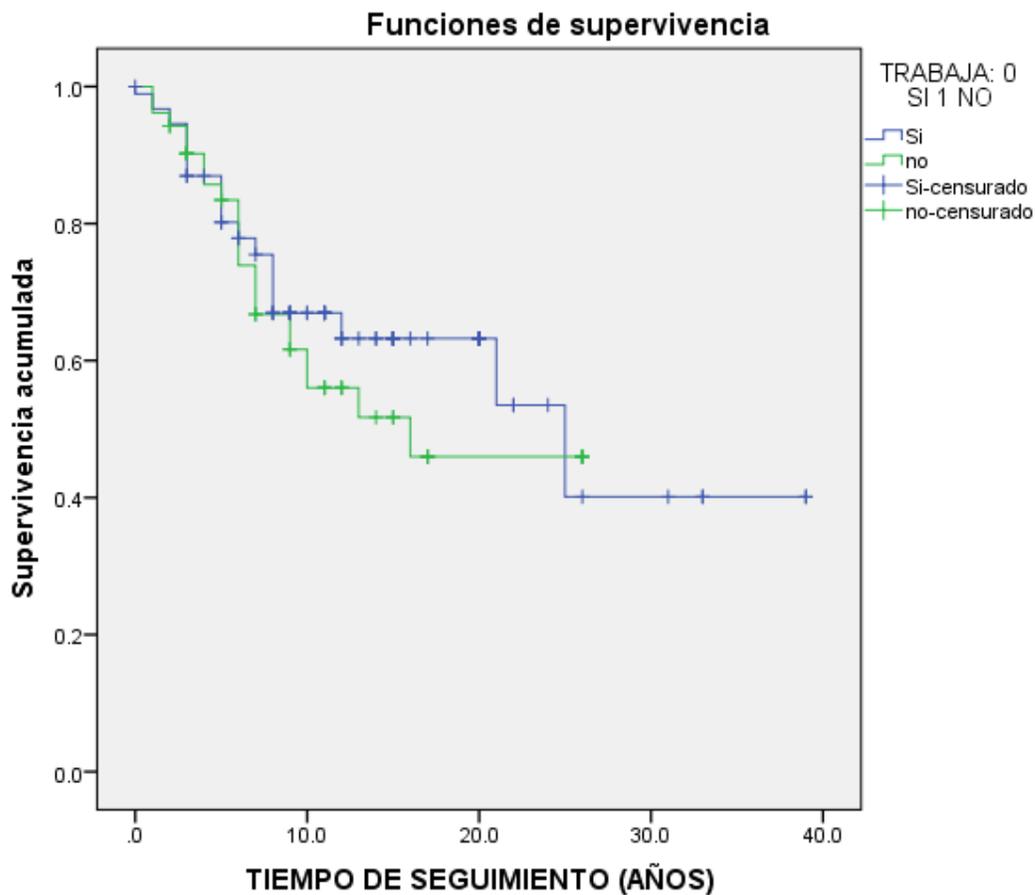


Figura 4.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución por estado laboral desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional. Análisis Long-rank P=0.449

En general, se observó que, a mayores años de estudio, la supervivencia era mayor, con una media en aquellos pacientes con estudios universitarios de 22.6 años, seguido de aquellos que estudiaron bachillerato con 20.9 años, secundaria con 11.8 años, y primaria con 10 años de media de supervivencia. (p=0.538). (Figura 5)

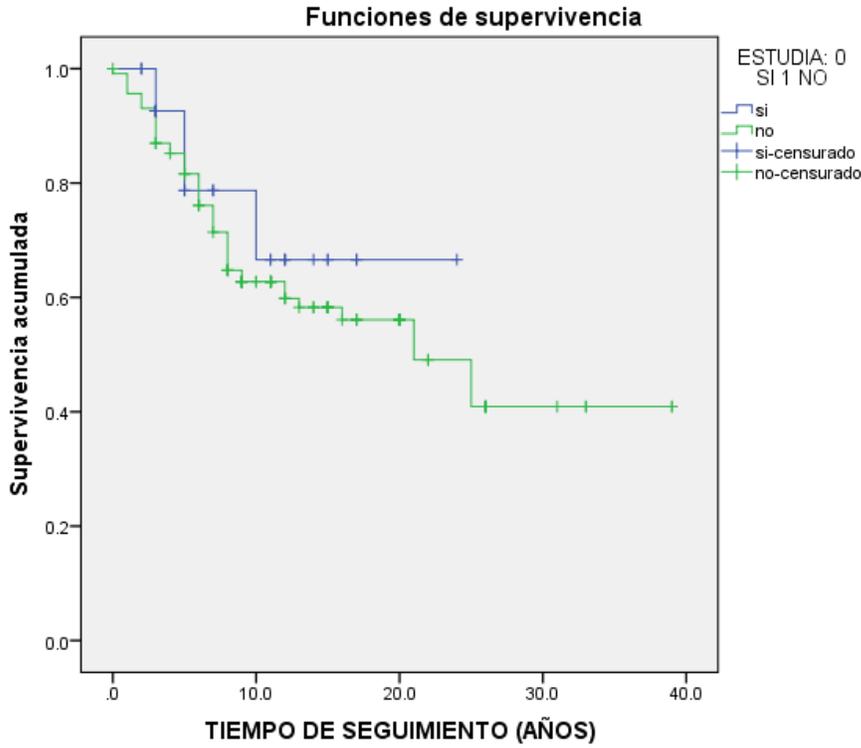


Figura 5.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución por estado de estudio desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional. Análisis Long-rank P=0.433

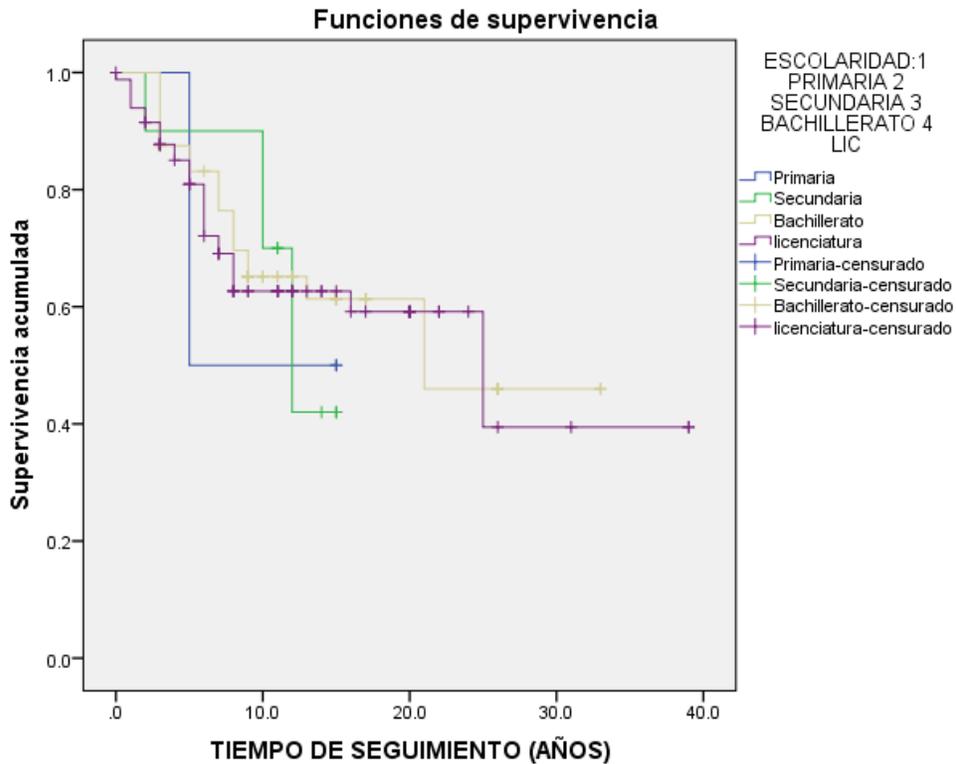


Figura 6.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución por escolaridad desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional. Análisis Long-rank P=0.910

En relación a las variables clínicas, se encontró una evolución más tórpida en aquellos pacientes con antecedentes familiares de enfermedades desmielinizantes, con una media en años para alcanzar la discapacidad funcional de 7.6 años, vs 23.07 años (Tabla 4) en aquellos pacientes sin dichos antecedentes. (p=0.12) (figura 7)

Tabla 4.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por antecedente familiar de Enfermedades Desmielinizantes en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES	Media				Mediana			
	IC 95%				IC 95%			
	Tiempo	Supervivencia			Tiempo	Supervivencia		
Si	23.074	1.707	19.729	26.420	25.000	4.446	16.286	33.714
No	7.600	1.555	4.552	10.648	5.000	0	.	.
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

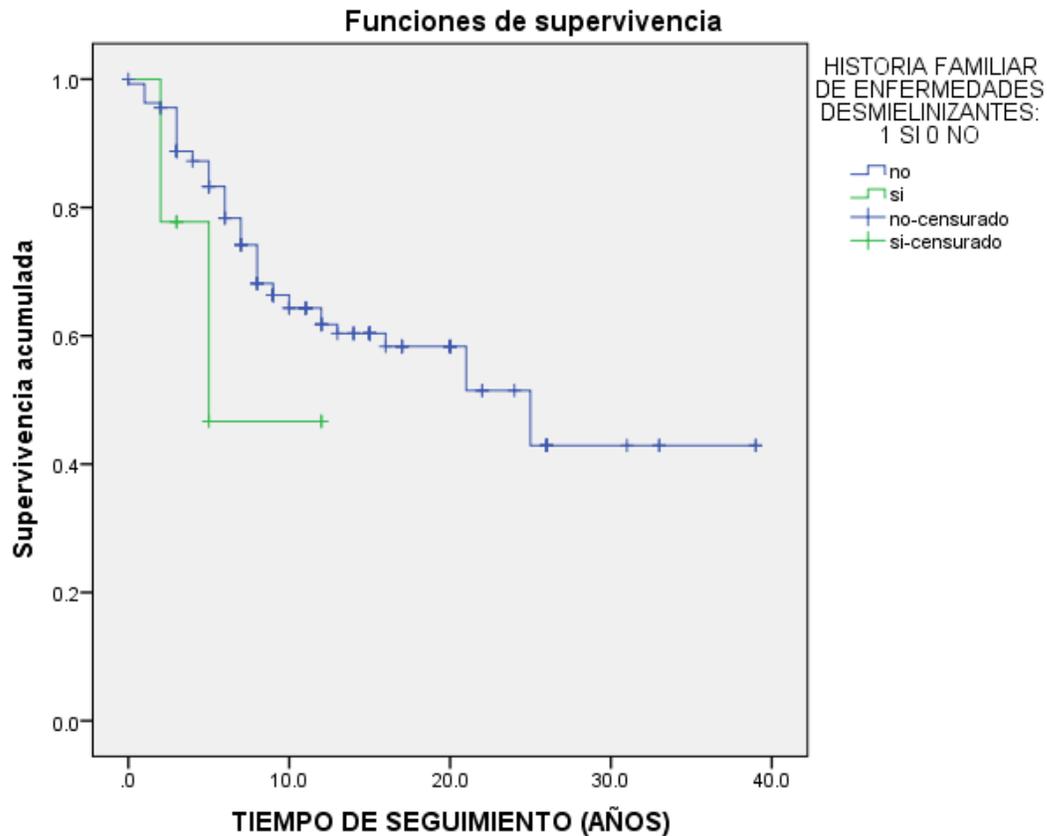


Figura 7.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional con Antecedente Familiar de Enfermedades Desmielinizantes. Análisis Long-rank P=0.120

Por otro lado, la presencia de una o más comorbilidades marcó una diferencia para el desarrollo de discapacidad funcional, con una media de supervivencia de 14.36 años en el grupo con comorbilidades vs. 23.95 años (Tabla 5) en el grupo sin comorbilidades (p=0.063). (Figura 8)

Tabla 5.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por antecedente de otras Comorbilidades en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

ANTECEDENTE DE OTRAS ENFERMEDADES	Media				Mediana			
	Tiempo	Supervivencia	IC 95%		Tiempo	Supervivencia	IC 95%	
Si	23.954	1.919	20.193	27.715	25.000	6.019	13.202	36.798
No	14.365	1.879	10.682	18.049	13.000	4.380	4.415	21.585
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

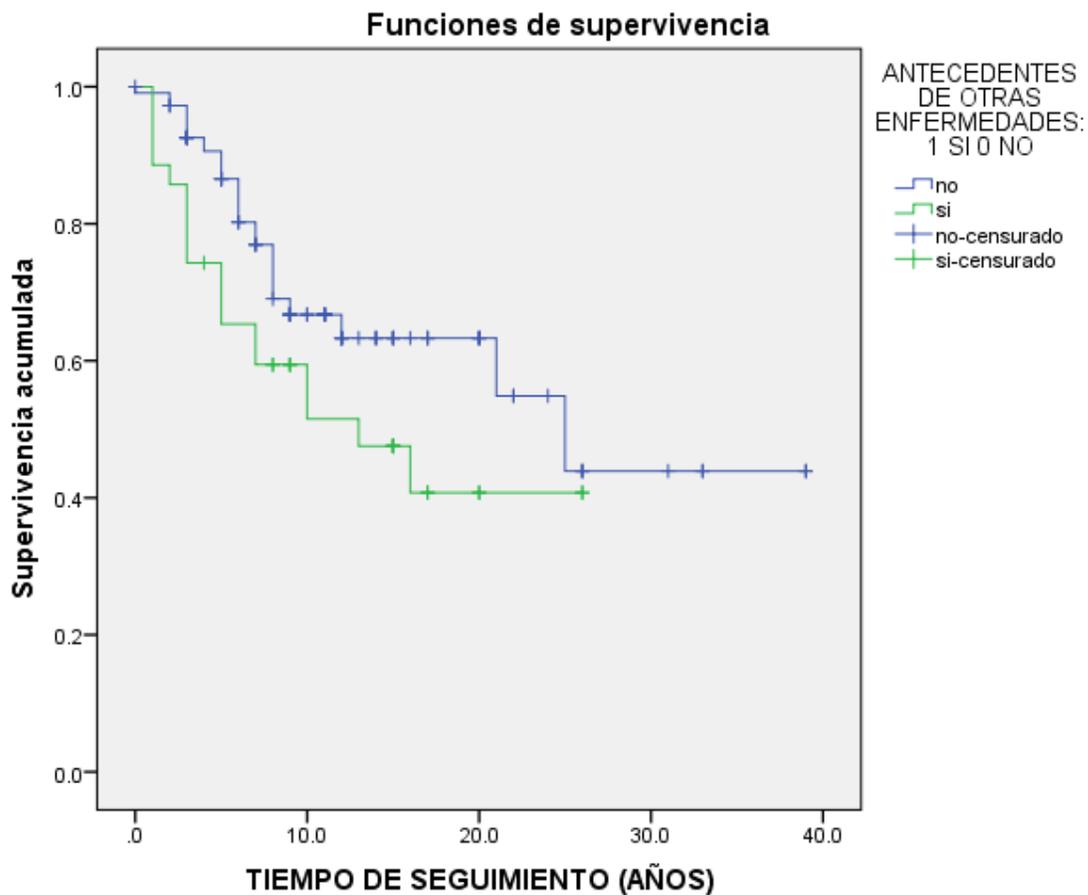


Figura 8.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional con Antecedente de Otras Enfermedades. Análisis Long-rank P=0.063

Por otro lado, la variedad clínica de la Esclerosis Múltiple demostró ser un factor pronóstico determinante, ya que aquellos pacientes con un Esclerosis múltiple secundaria progresiva se observó una media de supervivencia de 6.28 años, comparado con 24.95 años en el grupo con Esclerosis múltiple Remitente-Recurrente. (Tabla 6) Este resultado arrojó una diferencia significativa en el análisis de log Rank con una $p < 0.001$. (Figura 9)

Tabla 6.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por Variedad Clínica de Esclerosis Múltiple en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

VARIEDAD CLÍNICA	Media				Mediana			
	IC 95%							
	Tiempo	Supervivencia			Tiempo	Supervivencia		
EMRR	24.958	1.784	21.462	28.455	25.000	0	0	0
EMSP	6.286	.880	4.561	8.010	6.000	1.871	2.333	9.667
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

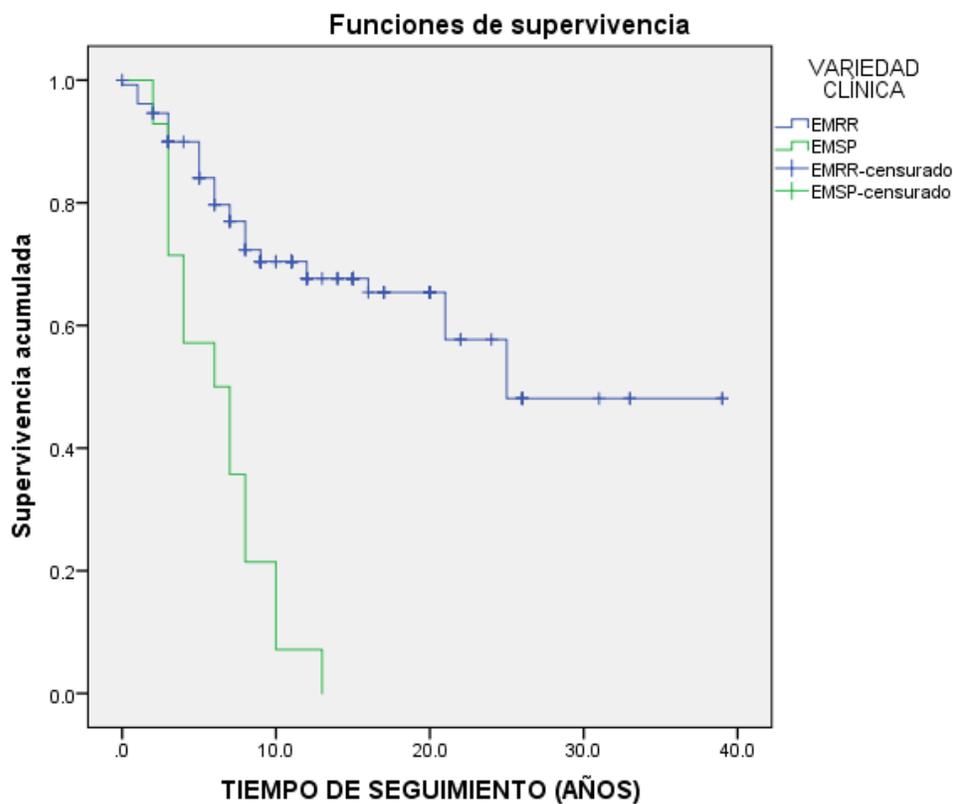


Figura 9.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por variedad clínica.

En relación a la presentación de los síntomas, existió una variabilidad importante en la evolución de la funcionalidad de los pacientes de acuerdo al tipo de síntoma predominante (Tabla 7). Se observó una media de supervivencia de 21.68 años en pacientes con síntomas piramidales, de 26.88 en pacientes con síntomas sensitivos, de 15.87 en pacientes con síntomas cerebelosos y de 13.49 en pacientes con neuritis óptica (p=0.211). (Figura 10)

Tabla 7.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por Tipo de síntoma inicial en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

TIPO DE SÍNTOMA	Media				Mediana			
	IC 95%				IC 95%			
	Tiempo	Supervivencia			Tiempo	Supervivencia		
Piramidal	21.683	2.082	17.603	25.762
Sensitivo	26.881	3.584	19.856	33.906	25.000	6.701	11.866	38.134
Cerebeloso	15.877	2.455	11.064	20.689	16.000	.	.	.
Neuritis óptica	13.494	1.427	10.697	16.291	8.000	1.858	4.359	11.641
Otros	18.159	2.416	13.423	22.895
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

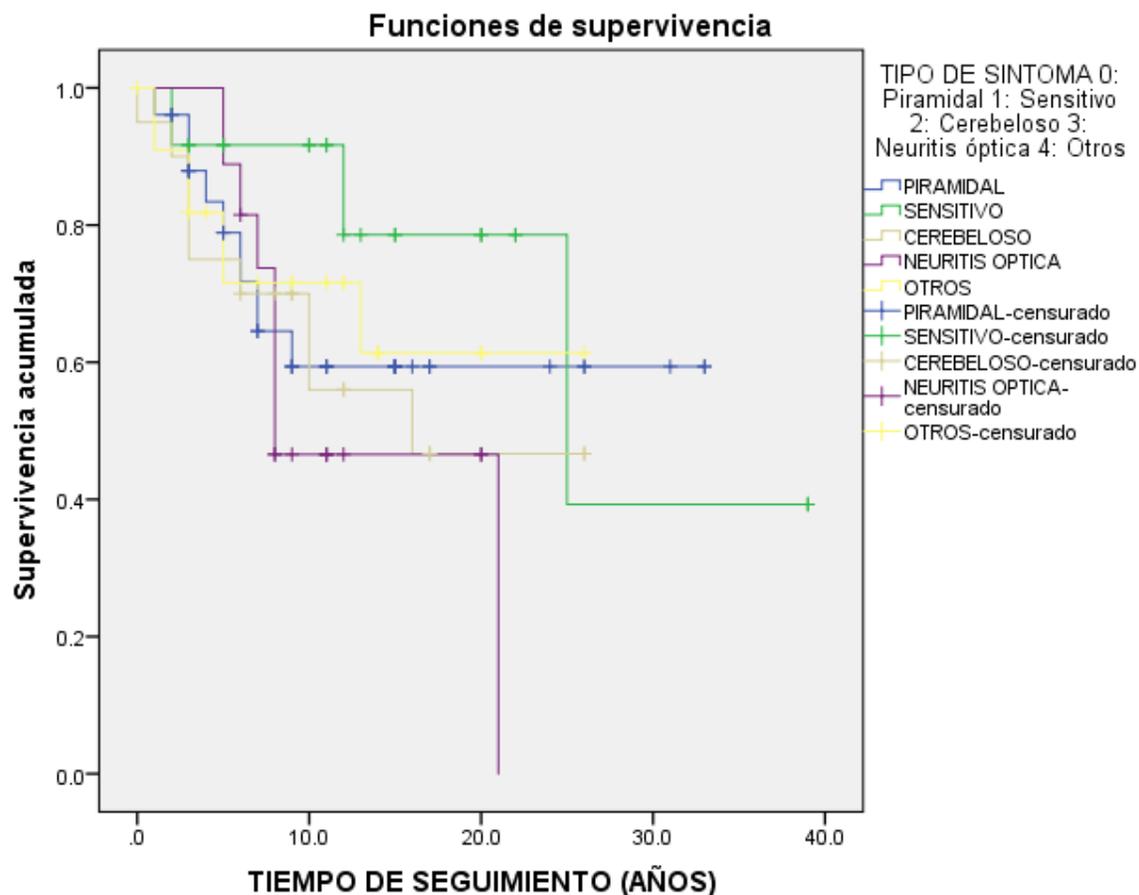


Figura 10.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por Síntoma Inicial. Análisis Long-rank $p=0.211$

También se observó una evolución más rápida hacia la disfunción en aquellos pacientes que tuvieron brotes en el último año, con una media de supervivencia de 17.89 años vs 22.07 años (Tabla 8) en pacientes sin brotes en el último año ($p=0.863$). (Figura 11)

Tabla 8.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por la presencia de Brotes en el último año en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

Brote en el último año	Media				Mediana			
	Tiempo	Supervivencia	IC 95%		Tiempo	Supervivencia	IC 95%	
Si	22.077	1.844	18.463	25.690	21.000	3.322	14.489	27.511
No	17.897	2.307	13.376	22.418
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

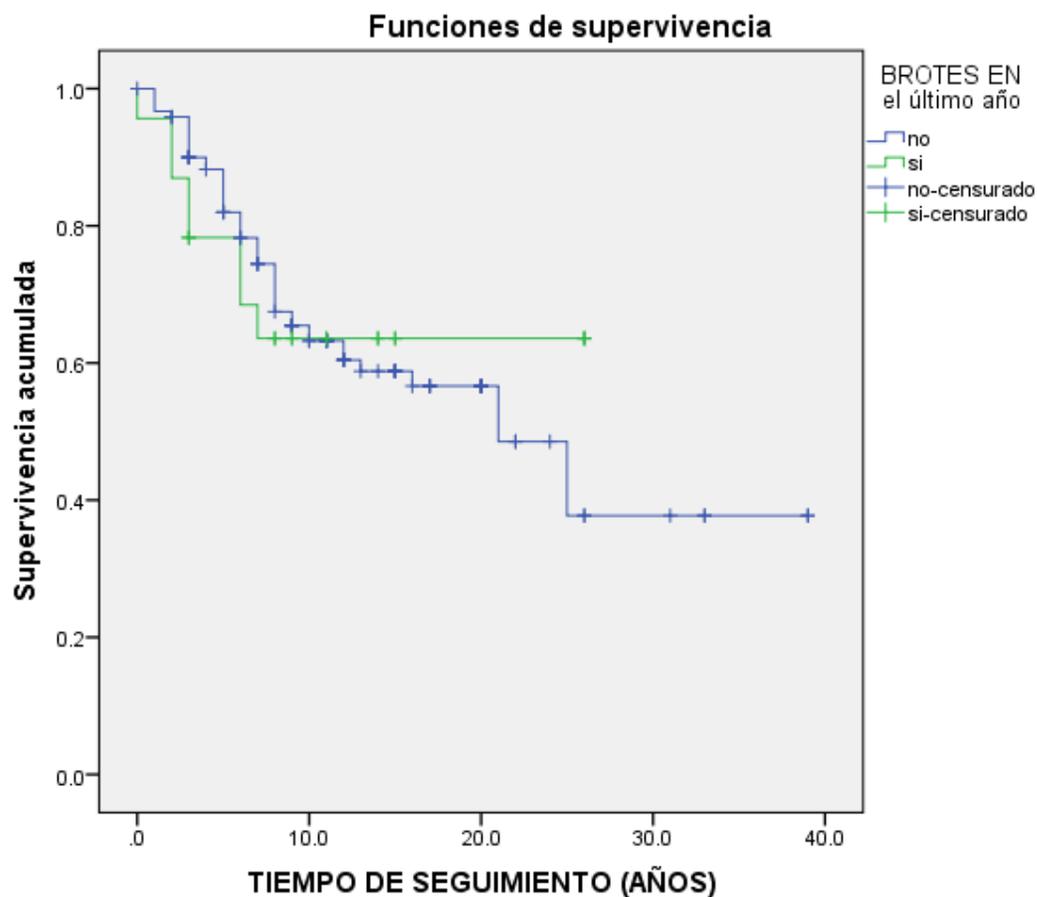


Figura 11.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional por la presencia de Brotes en el último año. Análisis Long-rank $p=0.863$

En relación al inicio de la esclerosis múltiple, se encontró que el inicio tardío de la sintomatología también juega un papel pronóstico de relevancia, ya que aquellos pacientes con cuadros caracterizados por inicio tardío presentaron una media de supervivencia de 5.6 años, vs 23.27 años (Tabla 9) en el grupo de inicio temprano, siendo esta una diferencia significativa con una $p=0.05$ (Figura 12)

Tabla 9.- Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional en EM de inicio en la edad Pediátrica y Adulta en CMN 20 de Noviembre ISSSTE
N= 145

INICIO	Media				Mediana			
			IC 95%				IC 95%	
	Tiempo	Supervivencia			Tiempo	Supervivencia		
Edad Pediátrica	23.752	2.785	18.293	29.211	21.000	.	.	.
Edad Adulta	19.687	1.645	16.463	22.911	25.000	4.877	15.442	34.558
Total	22.747	1.678	19.459	26.035	25.000	4.440	16.298	33.702

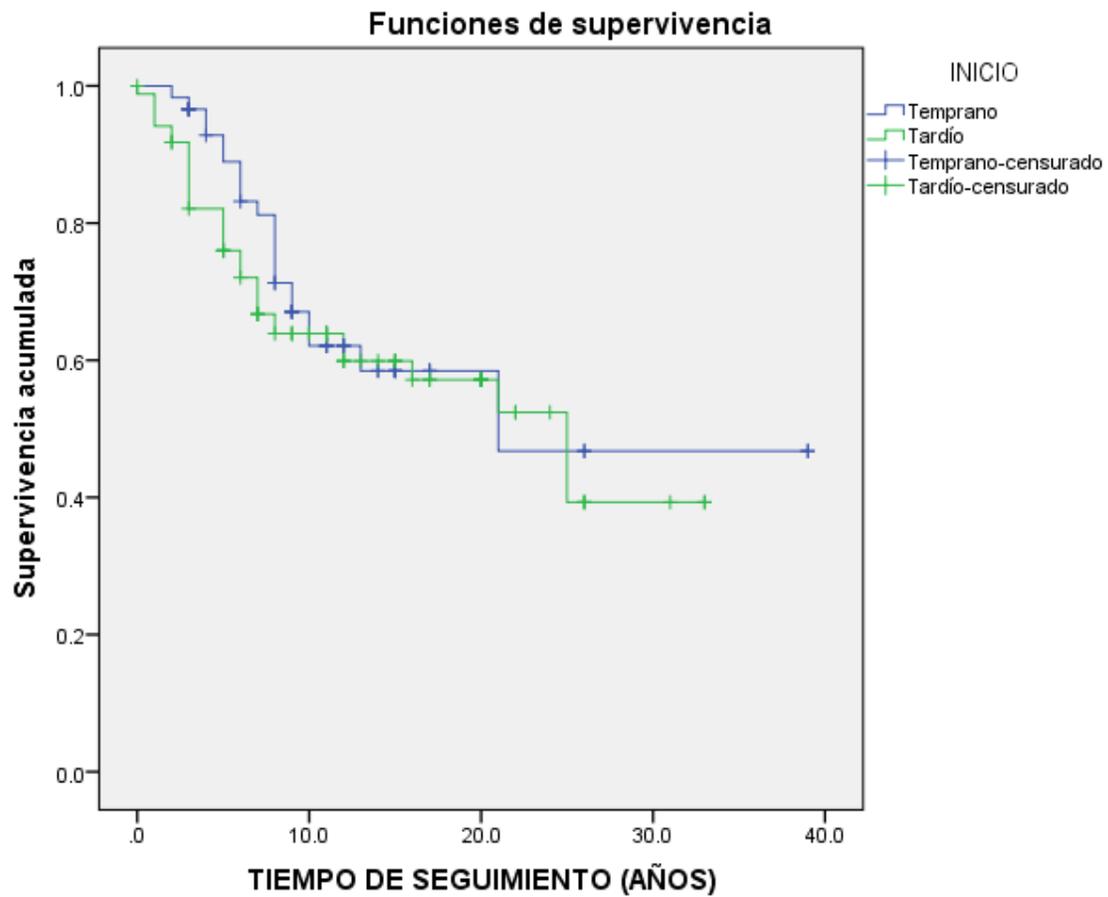


Figura 12.- Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la Discapacidad Funcional en EM de inicio en la edad Adulta. Analisis Long-rank $p= 0.494$

DISCUSIÓN

Del total de pacientes analizados con Esclerosis Múltiple el 44.82% pertenecían al grupo de Inicio en la Edad Pediátrica. Este es un porcentaje mayor al reportado en otros estudios clínicos, en los cuales se encontró que solo 5-19% tenían Esclerosis Múltiple de Inicio en la Edad Pediátrica.^{21,22,23} Sin embargo en algunos de estos se tomó como punto de corte la edad de 16 años, solo 1 tomó la edad de 18 años. La edad Promedio de los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la Edad Pediátrica fue de 15 años (media de 14 ± 1.6) la cual es similar a reportes previos. Sin embargo la limitación de este estudio para poder comparar los resultados con los reportados en otros estudios, es la diferencia en el área geográfica, así como el origen étnico en nuestra población.

El diagnóstico de Esclerosis Múltiple en todos los pacientes estudiados es seguro, ya que el análisis retrospectivo nos permitió evaluar el seguimiento en cuanto la variedad clínica, siendo la Remitente Recurrente la más común, así como los hallazgos en la Resonancia Magnética (morfología típica de las lesiones y diseminación en tiempo y espacio), además de abordaje realizado para excluir otros diagnósticos diferenciales, sobre todo en pacientes con inicio en edad pediátrica.

En este estudio hubo una predominancia del género femenino, hallazgo encontrados en otros estudios.^{5,7,9,18,24} Encontrándose en su mayoría en el grupo de Esclerosis Múltiple de inicio en la Edad Adulta. La presentación clínica de inicio, en términos de síntomas, signos y patrón de la enfermedad, fue similar en ambos. El 35.2% de los pacientes se presentaron con debilidad como síntoma inicial, el cual predominó en ambos grupos, seguido de los síntomas cerebrosos, los cuales son similares a otros ensayos clínicos. Además, estos han sugerido síntomas de tallo cerebral como inicio predominante en pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en edad pediátrica^{18,20}, el cual no presentó ninguno de los pacientes estudiados. Duquette et al.²¹ Reportó una alta incidencia de síntomas sensitivos hasta 26%, mientras que Sindern et al.²² de síntomas visuales, relacionados con neuritis óptica retrobulbar hasta en un 52% de los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en edad Pediátrica, a diferencia de los autores anteriores, nosotros encontramos una baja incidencia de síntomas sensitivos como síntoma inicial con 9% y síntomas oculares en un 15%.

Consideramos que los factores descritos no pueden explicar plenamente las diferencias encontradas en relación a otros reportes, ya que los factores ambientales, así como los genéticos pueden jugar un papel importante en el inicio y curso de Esclerosis Múltiple.

La comparación acerca del curso de la enfermedad entre los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la edad pediátrica y adulta es controversial. Algunos ensayos indican que la Esclerosis Múltiple de inicio en la edad Pediátrica tiene peor pronóstico. Otros han mostrado curso más benigno en los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la edad pediátrica, con progresión más lenta hacia la discapacidad.^{12,20} Los más recientes no encontraron diferencias en ambos grupos.¹⁸ Estos han empleado puntaje de EDSS de 4, menor al empleado en este estudio, consideramos que la En este estudio no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al curso clínico, siendo similares en ambos grupos, con una alta discapacidad al momento inicio del diagnóstico, además de tiempo similar en

alcanzar puntuación de 6 en EDSS. En nuestra corte la presentación epilepsia como comorbilidad fue la más frecuente, seguida de Hipertensión Arterial Sistémica e Hipotiroidismo, sin embargo, no hubo una asociación con progresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En el presente estudio retrospectivo no hubo una diferencia significativa entre los pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en la edad Pediátrica y Adulta en la población de CMN 20 de Noviembre, en termino de el curso de la enfermedad mediante la discapacidad funcional, por lo que habrá de considerar si el inicio en edad pediátrica no debe ser contemplado como pronóstico favorable. Por lo tanto, las estrategias destinadas al tratamiento para los pacientes con Esclerosis Múltiple en edad Pediátrica y adulta deben ser similares.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Bajo Información

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México. DF a ____ de _____ 201__

He sido invitado (o "El paciente de cual soy el tutor ha sido invitado") por el Dr. _____ del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre a participar en el proyecto de investigación titulado: "Diferencia en los factores pronósticos entre pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en edad pediátrica y Adulta"

Los investigadores responsables me han dicho que la enfermedad que padezco, se asocia la edad de inicio con el pronóstico. El pronóstico puede variar con la edad, género, los síntomas de inicio y número de recaídas.

La investigación está particularmente enfocada en determinar:

Si la edad de inicio asociada a mi enfermedad me perjudica clínicamente y en mi desempeño en la vida cotidiana.

PROCEDIMIENTOS

Se me ha explicado que se me realizará un cuestionario para evaluar el número de recaídas y los síntomas de inicio, los medicamentos utilizados y sus dosis, sobre mis antecedentes de vacunación, infección y familiares.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida es confidencial y nadie que no esté participando en el estudio tiene acceso a la misma.

BENEFICIOS

Con mi participación en este estudio no obtendré beneficios económicos.

ABANDONO DEL ESTUDIO

Mi participación es LIBRE y VOLUNTARIA. Si decido no participar, esto no afectará en nada mi atención en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES Si en el transcurso del estudio me surgen dudas, comentarios ó se presenta algún evento ó contratiempo relacionado con el protocolo estaré siempre en contacto con uno de los investigadores al teléfono del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre: 52003474, 52005003 ext. 14292 y 50118.

Por lo anterior yo: _____ como paciente o yo _____ como representante legal, en uso de mis facultades, libre, voluntariamente y sin presiones de ninguna índole, declaro que he sido debidamente informado por los médicos investigadores sobre la naturaleza del propósito, beneficios, riesgos y alternativas de este procedimiento, así como de los medios con el que cuenta el hospital para realizarlo y otorgo mi consentimiento para participar en el protocolo.

Nombre, firma y teléfono del paciente o del familiar responsable

Nombre, firma y teléfono testigo 1

Nombre, firma y teléfono testigo 2

Nombre, firma y teléfono de la persona que obtiene el consentimiento

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

No Registr o	MM/AA										Fecha	
		No. Paciente		Nombre del Paciente			Fecha de Nacimiento			DD/MM/AA		
EDAD		GENERO		ESTADO CIVIL			TRABA J A		ESTUDIA		ESCOLARIDAD	
Años		M	F	Soltero	Casad o	D	Si	No	Si	No	Grado de Estudios	
Lugar de Residencia				Lugar de nacimiento						Ascendencia		
Estado				Estado								
Historia Familiar de Enfermedades Desmielinizantes				Antecedente de Varicela, Rubeola o Sarampión			Antecedentes de otras enfermedades			Diagnóstico		
				V	R	S	N o	Inmunológicas Alérgicas o Metabólicas				
No	SI	Quienes		Paterno			Materno			variante clínica		
Síntomas Iniciales				Edad de inicio de síntomas						Edad al momento del diagnóstico		
1. Motores 2. Sensitivos 3. Ocular 4. Cerebelo 5. Talla cerebral 6. Otros				Años						Años		
Diagnóstico confirmado por				Brotos 12 meses			IRMN 12 meses			EDSS inicial	EDSS actual	
IRM	PL	PEV	OTRO S	No	Si	Nº	No	Si	0-10	0-10		
EDSS > 6				Edad cuando obtuvo EDSS 6								
Si		No		Años								
Tratamientos				Origina l	Genérico		Edad de inicio			Motivo de suspensión		
Actual						Años						
Previo						Años						
Previo						Años						
Previo						Años						
Previo						Años						

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	Previo			Años	
	Previo			Años	
					Consentimiento Informado
					Si No

BIBLIOGRAFIA

1. Weiner H, Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
2. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:545.
3. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 2012; 78:1728.
4. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9:520
5. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 2012; 78:1728.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:231.
8. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122:1180.
9. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29:207.
10. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5:932.
11. Sreeram V, Dobson R, Meier E, Giovannoni G; "Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways" *Lancet* 2010;9:727-739.
12. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6..
13. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133:1914.
14. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:371.
15. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006; 63:1686.
16. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 256 Suppl 1:S5
17. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770.
18. El-Salem K, Khader Y, "Comparison of the natural history and prognostic features of early onset and adult onset multiple sclerosis in Jordanian population"; *Clinical Neurology and Neurosurgery*;109; 2007; 32–37 .
19. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan J, Sailer M, Thompson AJ, Miller D. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158– 164.
20. Simone I, Carrara, Tortorella, et al; "Course and prognosis in early onset MS Comparison with adul-onset forms"; *Neurology*; 2002; 59:1922-1928
21. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111: 359 –363.

22. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992;86:280–284
23. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3:43–46
24. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992;19:466–471.
25. Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:195–201.
26. Cristiano E, Rojas ji, Frider N, et al; “The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review; *Multiple Sclerosis Journal*, 2012, 19:844-854.
27. Cordova J, Vargas S, Sotelo J, “Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos”; *Clinical Neurology and Neurosurgery*; 2007; 109:146-151.
28. Corona T, Flores J, “Esclerosis Múltiple (EM) en America Latina”; *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. 2009;12:5-8.
29. Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. “Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent”, *Ann Neurol*, 2014; 76:880.
30. Kister I, Chamot E, Salter AR, et al. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 2013; 80:1018.
31. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70:214.
32. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:2004.
33. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BA, Gourraud PA, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80:499.
34. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007; 256 Suppl 1:S5.
35. Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse?, *Neurology* 2010; 74:900.

AGRADECIMIENTO

A Dios por acompañarme todos los días y por darme la oportunidad y todo lo necesario para ver cumplida una meta de vida más.

A mis padres Agustina y José Luis porque detrás de este logro están ustedes, gracias por su apoyo, confianza y cariño. Gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido y por alentarme a hacer lo que quiero y ser como soy.

A mis hermanos José y Lizbeth por ser mi compañía, mi apoyo y mi fuerza para seguir adelante.

A mis amigos y compañeros con quienes he compartido todos los sacrificios en esta etapa de nuestra vida.

A la Dra. Lilia Núñez Orozco por ser un ejemplo a seguir en la Neurología y por siempre compartirnos su experiencia y conocimiento.

A la Dra. Sandra Quiñones Aguilar por ser mi asesor de tesis, dedicar parte de su tiempo y apoyarme en este trabajo de investigación

A mis maestros: Dr. Plascencia Álvarez, Dr. Aguilar Juárez, Dr Sauri Suárez quienes les debo gran parte de mis conocimientos, por prepararme para un futuro competitivo y por enseñarme no solo a ser buen internista sino una mejor persona.

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, la noble casa que me abrió sus puertas, aulas y espacios para mi adiestramiento. Porque no terminaría la lista de maestros especialistas así como personal de todas las aéreas, que pusieron en mi parte de su conocimiento y agradecer al paciente ISSSTE fuente interminable de conocimiento. Por ultimo quiero agradecer a todas aquellas personas que sin esperar nada a cambio compartieron pláticas, conocimientos y diversión. A todos aquellos que durante los cuatro años que duró este sueño lograron convertirlo en una realidad.

Gracias.