



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA EN LA ÚLTIMA
DÉCADA: EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN
CLÍNICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. ROSELÍZ MARTÍNEZ BAEZA.

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ.

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN.



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**DR. EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

Al Dr. Eduardo Barragán Pérez, por compartir la pasión por las Neurociencias y su apoyo en los momentos difíciles.

A mis maestros, por su orientación, paciencia e invaluable enseñanzas.

A mis compañeros, que tras este camino recorrido juntos, son mis hermanos; gracias por todo.

A mi familia, por creer en mí cuando hasta yo titubeo. Por todo el amor y apoyo del mundo, por acompañarme hasta aquí.

A Tomás, por completar el engranaje de mi motor de vida y mantenerlo en marcha.

Pero en especial, este y todos mis trabajos los dedico a mis pacientes, quienes desde el primer día me brindaron su confianza y las mayores lecciones médicas y de vida.

ÍNDICE:

Abreviaturas empleadas.....	Pág. 1
Resumen.....	Pág. 2
Introducción.....	Pág. 3
Antecedentes.....	Pág. 4
Marco Teórico.....	Pág. 6
Planteamiento del Problema.....	Pág. 15
Justificación.....	Pág. 15
Pregunta de Investigación.....	Pág. 16
Hipótesis.....	Pág. 16
Objetivos.....	Pág. 16
Material y Métodos.....	Pág. 17
Plan de Análisis Estadístico.....	Pág. 21
Consideraciones Éticas.....	Pág. 21
Resultados.....	Pág. 22
Discusión.....	Pág. 34
Limitaciones del Estudio.....	Pág. 36
Conclusiones y recomendaciones.....	Pág. 36
Cronograma de Actividades.....	Pág. 37
Anexos.....	Pág. 38
Referencias bibliográficas.....	Pág. 40

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AQP-4	Acuaporina-4
BH	Biometría Hemática
BOC	Bandas Oligoclonales
CLZ	Clonazepam
CMV	Citomegalovirus
EEG	Electroencefalograma
EM	Esclerosis múltiple
EMDA	Encefalomiелitis Diseminada Aguda
EMDA-M	Encefalomiелitis Diseminada Multifásica
ENMO/NMOSD	Espectro de Neuromiелitis Óptica
ES	Electrolitos séricos
FMS	Funciones Mentales Superiores
GEPI	Gastroenteritis Probablemente Infecciosa
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
IPMSSG	International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (Grupo Internacional de Estudio de Esclerosis Múltiple Pediátrica)
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
ITU	Infección de Tracto Urinario
IV	Intravenoso
IVRS	Infección de Vías Respiratorias Superiores
LCR	Líquido Ceforraquídeo
MOG	Glicoproteína Oligodendrocítica de Mielina
MT	Miелitis transversa
NC	Nervio Craneal
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
NO/ON	Neuritis óptica
NR	No realizado/No reportado
OXC	Oxcarbapentina
PBM	Proteína Básica de Mielina
PCR	Proteína C reactiva
PEM	Panel de Esclerosis Múltiple
PFH	Pruebas de Función Hepática
QS	Química Sanguínea
RGD	Retraso Global del Desarrollo
SCA/CIS	Síndrome Clínico Aislado
SDA	Síndromes Desmielinizantes Adquiridos
SNC	Sistema Nervioso Central
TCE	Trauma Craneoencefálico
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHA	Virus de Hepatitis A
VPA	Valproato de Magnesio

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA) es una enfermedad desmielinizante frecuente de presentación pediátrica, puede desencadenarse tras un estímulo infeccioso o inmunológico y anteceder a otros SDA. Establecer el diagnóstico precoz permite diferenciarle de otras entidades e iniciar terapia disminuyendo riesgo de recaída y secuelas. No se tiene estadística en el país al respecto. **OBJETIVOS:**

Determinar las características epidemiológicas, tratamiento, respuesta y evolución de EMDA en la población mexicana de un Instituto Nacional de Salud. **MATERIAL Y**

MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo de expedientes de casos con diagnóstico de EMDA del servicio de Neurología del HIMFG en los últimos 10 años. De cada paciente se recogieron edad, sexo, estacionalidad, antecedentes familiares neurológicos y de SDA, personales neurológicos, inmunológicos, infecciosos, presentación clínica, estudio de LCR e IRM, modalidad de tratamiento, respuesta al mismo y evolución durante seguimiento institucional. **RESULTADOS:** Se registraron 15 pacientes con criterios de EMDA, 53% mujeres, con edad media de 5.4 años:8 tuvieron infección reciente y 1 vacunación (SRP).

La latencia promedio fue de 26 días con predominio en meses invernales. El 73% presentaron irritabilidad como manifestación cardinal, 80% manifestaciones motoras y 33% síntomas visuales. El principal patrón de alteración en IRM fueron lesiones múltiples < a 5 mm. 93% recibieron metilprednisolona 30mgkgd como terapia inicial, con prednisona de mantenimiento a 1.2mgkgd (0.25-12.5) durante 6 semanas (4-14). El seguimiento promedio fue de 13.2 meses (1-45). El 60% de los pacientes cursaron con secuelas de predominio motor, cognitivo y cerebeloso. La presentación clínica final fue EMDA monofásica 60%, multifásica 20%, EMDA-NO 6.7 % y EM 13.3%. **CONCLUSIONES:** La incidencia encontrada de 0.59/100,000 niños al año, y las variables epidemiológicas fueron similares a estudios mundiales. Las manifestaciones neurológicas predominaron en funciones mentales, neuropatías craneales y motoras, la principal herramienta diagnóstica es neuroimagen y debe establecerse oportunamente así como inmunoterapia a dosis plena y con mantenimiento acorde a los consensos internacionales mediante un algoritmo de pacientes con SDA.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Desmielinizantes Adquiridos (SDA) en la infancia comprenden un espectro de afecciones inflamatorias monofásicas y recurrentes del Sistema Nervioso Central (SNC). Los ejemplos de afecciones monofásicas incluyen: Síndromes Clínicos Aislados (SCA) tales como Neuritis Óptica (NO) y Mielitis Transversa (MT), así como Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA), mientras que los trastornos recurrentes incluyen entidades tales como Esclerosis Múltiple (EM) y trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica (ENMO/NMOSD). El conocimiento sobre estos trastornos se ha expandido debido a criterios de diagnóstico rigurosamente evaluados, características de resonancia magnética, resultados y marcadores biológicos séricos en estos trastornos. ^(1,4)

La Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA) es un trastorno mediado por el sistema inmune, generalmente monofásico, siendo la forma recurrente definida como Encefalomiелitis Multifásica Diseminada (EMDA-M). A menudo ocurre posterior a infecciones, aunque nunca se ha establecido una relación causal. ^(1,5) Anteriormente se consideraba la manifestación inicial de esclerosis múltiple, sin embargo, en la actualidad se consideran entidades distintas, distinguibles incluso al inicio de la enfermedad. ⁽¹⁾

El diagnóstico precoz es importante debido a otros trastornos imitan un primer episodio de SDA y esto amerita diferentes opciones de tratamiento. En ausencia de una prueba de diagnóstico específica, se considera un diagnóstico de exclusión, y debido a que los diferenciales pueden requerir una terapéutica distinta, debe realizarse un estudio completo para descartarles cuidadosamente. ⁽¹⁾

Con base en la presunta etiología autoinmune de EMDA, el enfoque de tratamiento actual consiste en la inmunoterapia temprana. El resultado de EMDA en pacientes pediátricos es generalmente favorable, pero se han informado déficits cognitivos incluso en ausencia de otras secuelas neurológicas. ^(1, 6,7)

ANTECEDENTES

Los dibujos de autopsias realizados en 1838 en Francia muestran lo que ahora se sabe es Esclerosis Múltiple ⁽⁸⁾. La primera descripción de esta como entidad neuropatológica fue en 1868 por Jean-Martin Charcot (1825-1893) en *L'Hôpital la Salpêtrière*, al observar a una mujer joven con temblor, dificultad para hablar y movimientos oculares anormales, sin poder correlacionarlo con pacientes previo valorados. Fue tratada con estricina, inyecciones de oro y plata empleadas en ese tiempo para neurosífilis, con fracaso terapéutico y muerte. En el estudio *post mortem*, Charcot describió cicatrices o "placas" (*'la sclérose en plaques'*) en tejido cerebral características de esclerosis múltiple. ^(3, 8,9) De esta observación también derivó la Triada de Charcot clásica de la enfermedad: nistagmus, temblor de intención y habla escándida. ^(9,10)

En 1894, Eugène Devic (1858-1930) y Fernand Gault (1873-1936) describieron la '*Neuromyelitis optica acuta*' (del francés '*neuro-myélite optique aiguë*') en el Congrès Français de Médecine en Lyon. Devic pretendía que el término denotara un nuevo síndrome caracterizado por mielitis aguda y neuritis óptica: "Estos dieciséis casos de mielitis aguda acompañados de neuritis óptica son suficientes para legitimar la creación de un tipo clínico, o más bien de un síndrome que podría llamarse neuromielitis óptica". (*'Ces seize cas de myélite aiguë accompagnés de névrite optique sont suffisants pour légitimer la création d'un type clinique, ou plutôt d'un syndrome auquel on pourrait donner le nom de neuro-myélite optique'*). ^(3,11)

Posterior a estos importantes hallazgos derivaron reportes de trastornos menos prevalentes. Otto Marbur (1874-1948), neurólogo austriaco, describió por primera vez la variante de Esclerosis Múltiple que lleva su nombre, así como en 1928 el médico húngaro József Mátyás Baló (1895-1979) describió la variante concéntrica. ^(3,11)

La primera descripción histórica de la Encefalomielitis Diseminada Aguda data de principios del siglo XVIII, como una presentación poco común de sarampión y viruela. El neurólogo británico Archibald Douglas McAlpine (1890-1981) en 1931 describió tres grupos de pacientes con ella: (1) post-vacunación, (2) después de

fiebres infecciosas y (3) espontáneos. Varios informes recientes de EMDA en niños confirmaron las observaciones de McAlpine. ^(3,12, 13)

Con la disponibilidad de marcadores inmunohistoquímicos, se hizo evidente que existe una distinción patológica considerable entre estos trastornos y los patrones morfológicos se asociaron con diferentes mecanismos de desmielinización (Lucchinetti *et al.*, 2000, 2002). Esta observación fue respaldada por el descubrimiento de autoanticuerpos que están asociados con un espectro específico de enfermedades inmunes. Los anticuerpos anti-AQP4 están asociados con la NMO y formas limitadas de la enfermedad, como neuritis óptica aislada o mielitis, que ahora se suponen bajo el término trastornos del espectro de la NMO (NMOSD). Mientras tanto, el uso de ac-AQP4 como biomarcador para NMOSD está bien establecido y tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los anticuerpos anti-MOG se describieron en EMDA, NMO y en formas atípicas de EM por Lennon *et al.*, en 2004; Kim *et al.*, en 2015; Wingerchuk *et al.*, en 2015 y Sepúlveda *et al.*, en 2016, quienes también refirieron que pueden definir una variante única y específica de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias. Es bastante probable que, incluso dentro del espectro clásico de la EM, las variabilidades puedan representar diferentes procesos de enfermedad o quizás diferentes factores desencadenantes y clasifiquen entidades distintas en un futuro. ^(3,9)

Madrid *et al.* en 2011 publicó un estudio retrospectivo de casos de EMDA diagnosticados en base a los criterios del Grupo Internacional Pediátrico para la Esclerosis Múltiple (IPMSSG, *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*) en un hospital de tercer nivel en España a lo largo de los 10 últimos años, en los que se realizó una sistemática de estudio, tratamiento y seguimiento homogéneo, describiendo su experiencia en la enfermedad resaltando la forma de presentación, estudio etiológico y su tratamiento, así como la evolución mostrada de 16 pacientes en total.⁽¹⁴⁾ En México se han hecho reportes de casos clínicos comparando los hallazgos con la literatura internacional, más no se ha realizado un estudio con diseño similar que permita ampliar su descripción.

MARCO TEÓRICO

La Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA) ha sido históricamente un término genérico para los eventos desmielinizantes inflamatorios agudos no infecciosos del SNC. Podría simplificarse como un desorden desmielinizante mediado por el sistema inmune, caracterizado por síntomas neurológicos multifocales de nueva aparición, incluida la encefalopatía, junto con evidencia de neuroimagen de desmielinización, manifestada generalmente por lesiones reversibles mal definidas de la sustancia blanca tanto en encéfalo como médula espinal, con predominio en tálamos y núcleos de la base. El análisis de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) puede reportarse con pleocitosis leve hiperproteíorraquia, pero generalmente es negativa. Así mismo, es infrecuente reportar alteración en la síntesis de inmunoglobulina G oligoclonal intratecal, a diferencia de la esclerosis múltiple (EM). ⁽¹⁾ La EMDA continúa siendo uno de los trastornos desmielinizantes más frecuentes en la edad pediátrica y se considera clásicamente una enfermedad monofásica, con mayor incidencia en la primera infancia desde reportes históricos. ^(15,16,26)

Hasta hace poco, la definición de EMDA variaba ampliamente, dando lugar a diferencias en los fenotipos reportados. En 2007, el *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG) propuso definiciones de consenso para los Síndromes Desmielinizantes Adquiridos del SNC en edad pediátrica para mejorar la consistencia en la terminología. En 2013, las definiciones originales fueron actualizadas y en base a este consenso se normarán los conceptos del presente trabajo. ^(15,26)

DEFINICIONES

Síndromes Desmielinizantes Adquiridos (SDA).

SDA es un término general para el espectro de diferentes enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC (*Anexo 1*). Su incidencia varía de 0.6 a 1.66/100,000 niños al año, en quienes predomina el deterioro neurológico, presentando debilidad focal profunda, anomalías sensoriales o trastornos visuales. La distinción entre entidades monofásicas y recurrentes determina el tratamiento y

pronóstico. Los marcadores biológicos que han tomado relevancia en la expresión de los fenotipos, como ya se mencionó, son los autoanticuerpos anti-MOG y anti-APQ4. ^(1,2,15-19,26)

Encefalomiелitis Diseminada Aguda (EMDA)

Para establecer el diagnóstico de EMDA se requieren los siguientes criterios:

1. Un primer evento clínico multifocal del SNC con presunta causa inflamatoria desmielinizante.
2. Encefalopatía (alteración en la conciencia o comportamiento inexplicable por fiebre, enfermedad sistémica, o síntomas psicóticas).
3. Anomalías en la imagen por resonancia magnética (IRM) de encéfalo consistentes con la desmielinización en la fase aguda (3 meses).
4. Ausencia de nuevos hallazgos clínicos o de IRM 3 meses o más después del inicio clínico.

Los síntomas clínicos y los hallazgos radiológicos de EMDA pueden fluctuar en gravedad y evolucionar en los primeros 3 meses después del inicio. En consecuencia, un segundo evento se define como el desarrollo de nuevos síntomas más de 3 meses después del inicio de la enfermedad incidente. Se necesitan datos para respaldar el fundamento biológico el requisito de 3 meses. ^(15,18,26)

EMDA no monofásica

Un subconjunto de pacientes con EMDA (6-29%) cursarán con trastornos recurrentes, incluidos los trastornos del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) y esclerosis múltiple (EM), sin contar con una herramienta diagnóstica para distinguirlos. La categoría de EMDA recurrente se eliminó en los criterios de 2013, y se reemplazó por el término Encefalomiелitis Diseminada Multifásica (EMDA-M) (*Anexo 2*). Un tercer evento similar a EMDA ya no es consistente con esta categoría, pero indica un trastorno desmielinizante recurrente crónico, que puede conducir a EMDA-NO, NMOSD (ENMO) o EM. Una recaída después de un evento de EMDA inicial puede conducir a un diagnóstico de EM si no es encefalopatía, ocurre en más de 3 meses después de la manifestación EMDA y se asocia con nuevos hallazgos

de IRM consistentes con el EM según los criterios del 2010 para la diseminación en el espacio.^(15,18,26)

Según estudios recientes, la forma EMDA-NO se ha presentado como un nuevo fenotipo clínico recidivante asociado con anticuerpos anti-MOG. La IRM en esta presentación puede mostrar resolución de lesiones previas por EMDA sin nuevas lesiones en T2 o reforzamiento con contraste (aparte del nervio óptico) en el momento del ataque de neuritis óptica, cumpliendo así con los criterios de diseminación en el espacio. En conjunto, esta subpoblación de EMDA con IgG-MOG positiva aboga contra el diagnóstico de EM, pero el papel de dichos anticuerpos aún es controvertido y no se incluye en el consenso como criterio.^(1, 2,15,17,26)

Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD/ENMO)

El trastorno de espectro de Neuromielitis Óptica ocurre en aproximadamente el 3% de todos los niños con SDA. Anteriormente se definió por la presencia de neuritis óptica severa (bilateral), mielitis transversa longitudinalmente extendida y la presencia de anticuerpos específicos de aquaporina-4 (AQP4-IgG). Ya que las manifestaciones por los anticuerpos no se limitan a estas áreas, se amplió el término a NMOSD, propuesto para adultos en 2015 para incluir formas limitadas como neuritis óptica recurrente, síndromes específicos del tronco encefálico (incluido área postrema) y síndromes cerebrales. Los niños con NMOSD pueden presentar lesiones inflamatorias similares a EMDA difusas en la IRM. Los criterios de tienen una sensibilidad del 97% en los casos pediátricos, por lo que se cree que emplearlos disminuye el retraso en su tratamiento.

Para el diagnóstico como tal de NMO, se requiere la presencia de todos los siguientes criterios:

- Neuritis óptica
- Mielitis aguda

Y al menos dos de los tres criterios de apoyo:

- Lesión de la médula espinal contigua en ≥ 3 segmentos vertebrales en IRM
- IRM cerebral que no cumpla los criterios de diagnóstico para EM
- Estado seropositivo AQP4-IgG^(15-17,26)

Esclerosis Múltiple (EM)

Es un trastorno inflamatorio, recurrente y degenerativo crónico del SNC y se está reportando cada vez más en niños. Para su diagnóstico requiere la demostración de desmielinización separada en el espacio y en el tiempo. Un niño con dos ataques característicos separados cumplen los criterios clínicos para la diseminación en el espacio y el tiempo. La IRM puede emplearse también para demostrarlo; la evidencia en esta requiere al menos una lesión hiperintensa en T2 en dos de las cuatro áreas del SNC: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y /o médula espinal. Los criterios de diseminación en tiempo requieren nuevas lesiones T2 o que realcen gadolinio a lo largo del tiempo (≥ 30 días desde una exploración inicial) o en el momento de la presentación inicial, siempre que la exploración inicial muestre la presencia simultánea de lesiones asintomáticas realizadas y no con gadolinio. Los criterios de McDonald 2010 para ME tienen un valor predictivo positivo del 76% y un valor predictivo negativo del 100% cuando se aplica a niños con SDA; sin embargo, estos criterios son menos predictivos en niños más pequeños y no se pueden aplicar de manera confiable en para distinguirlo de otras entidades como EMDA. ^(15-21, 26)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de EMDA varía según la región reportada. Los estudios poblacionales refieren que la incidencia es de 0.3-0.6 por 100,000 por año mientras que en Alemania, Canadá y Gran Bretaña reportan de 0.1- 0.3 por 100,000 niños por año. Estas incidencias son mayores en el noroeste que en el sur de los Estados Unidos, posiblemente secundarias a una distribución geográfica similar a la de la EM, con un aumento en la incidencia al aumentar la distancia desde el ecuador. Se estima una prevalencia de 0.4-3/100,000 menores de 20 años. La mediana de la edad de presentación de EMDA es de 5-8 años, con predominio masculino. La EMDA también se conoce como encefalomiелitis " posinfecciosa", " parainfecciosa", " postexantematosa " o "postvacunal". Aunque muchos agentes virales asociados con EMDA también causan encefalitis viral aguda, EMDA generalmente ocurre

mucho después del inicio de la infección y difiere clínicamente en mayor afección de sustancia blanca con los síntomas neurológicos respectivos. Contrariamente a la encefalitis viral, los intentos de aislar el virus *post mortem* de los cerebros con EMDA a menudo han fallado, implicando mecanismos distintos a la invasión directa del SNC por el agente infeccioso.^(1, 16)

El riesgo de EMDA postinmunización es significativamente menor que el riesgo de desarrollar EMDA después de la infección misma. Tomando en cuenta la frecuencia de vacunaciones e infecciones en niños pequeños, hasta 8 episodios de infección del tracto respiratorio por año se considera normal, por lo que una asociación cronológica entre una vacunación o una infección y EMDA no prueba la causalidad.
(16, 21-22)

FISIOPATOGENIA

Las primeras pistas sobre posibles mecanismos patogénicos provienen de estudios sobre casos de encefalomiелitis desmielinizante posteriores a vacunación contra viruela, informando similitudes histológicas entre cerebros encefalomiелíticos postvacunales y accidentes neurológicos fatales tras vacunación antirrábica. Los componentes derivados del cerebro en dichas vacunas empleadas en aquel tiempo, las similitudes histológicas entre EMDA y encefalomiелitis inducida por vacunación, tiempo de latencia y curso clínico post inmunización llevaron a la creencia que la encefalomiелitis postvacunal era de origen autoinmune. Los primeros síntomas inician entre 2 a 40 días tras infección –principalmente respiratoria superior- o vacunación (<5%). Se ha identificado hasta 70-80% algún evento precipitante. La variación estacional de su frecuencia, con picos en invierno y primavera, no descarta su asociación infecciosa. Sin embargo, raramente se llega a un diagnóstico microbiológico, aunque la mayoría de los pacientes tiene un historial positivo de infecciones previas recientes. Las entidades más frecuentemente involucradas son sarampión, paperas, rubéola, varicela, gripe y mononucleosis infecciosa, encontrándose también reportes de enterovirus, coronavirus, VIH, VHS, CMV y VHA. Otros patógenos anecdóticos son *T. gondii*, *P. falciparum*, *C. neoformans*, *H. influenzae* tipo b, *Leptospira spp.*, *S. pyogenes*, *B. burgdorferi*, bacterias atípicas y

Campylobacter jejuni. La EMDA post-vacunación se ha reportado en vacunas contra viruela, sarampión, paperas, hepatitis B, influenza, VPH, DPT, rabia y encefalitis japonesa B. Sin embargo, los reportes han sido sólo de casos y no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la asociación entre una vacuna específica y el riesgo real de EMDA. Se están desarrollando estudios para buscar determinantes genómicos en relación con otros procesos desmielinizantes, como en EM que se ha relacionado con el gen *HLA-DRB 1-15*.

Por tanto, la patogénesis exacta de EMDA sigue sin aclararse. Puede considerarse una enfermedad autoinmune transitoria, después de la activación cruzada mediada por células T y la respuesta contra proteínas de mielina, como proteína básica de mielina (PBM), proteína proteolípida y glicoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG) a través de un mecanismo de mimetismo molecular. Otra posibilidad es una auto-sensibilización inespecífica de las células T reactivas contra las proteínas de mielina secundarias a las infecciones localizadas en el SNC. La hipótesis autoinmune se apoya en la presencia de anticuerpos anti-MOG en LCR y su disminución progresiva junto con la resolución de la enfermedad. Sin embargo, no existe una relación clara entre los niveles de anticuerpos anti-MOG al inicio y la gravedad de la enfermedad, y además no son predictivos de la persistencia de EMDA. (2, 16, 17, 22,23)

HISTOPATOLOGÍA

La característica distintiva de la patología en EMDA consiste en manguitos perivenulares de desmielinización asociados con infiltrados inflamatorios de macrófagos cargados de mielina, linfocitos T y B, células plasmáticas ocasionales y granulocitos. Las lesiones tienen una edad histológica similar y pueden mostrar lesión axonal aguda. Las áreas más grandes de desmielinización son consecuencia de coalescencia de lesiones perivenulares, mientras que en EM la desmielinización es confluyente asociada a infiltración de macrófagos mezclados con astrocitos reactivos en regiones completamente desmielinizadas. En EMDA puede haber un patrón de activación microglial cortical con agregados multifocales no asociados a

desmielinización, que pueden representar el sustrato patológico del nivel deprimido de conciencia que se observa típicamente en los pacientes. (1, 24, 17,20)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EMDA se caracteriza por inicio agudo de encefalopatía en asociación con déficits neurológicos multifocales, a veces precedidos por síntomas prodrómicos (fiebre, malestar general, irritabilidad, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos). El curso clínico es rápidamente progresivo, con déficits máximos dentro de 2 a 5 días. Se ha informado una presentación severa que resulta en el ingreso a una unidad de cuidados intensivos en 15% -25% de los niños con EMDA. Los principales síntomas neurológicos incluyen signos piramidales, ataxia, hemiparesia aguda, neuritis óptica u otra afectación del nervio craneal, convulsiones, síndrome medular y deterioro del habla, rara vez ocurre falla respiratoria por afeción a tronco encefálico. La presentación de fiebre y crisis epilépticas pueden evolucionar a estado epiléptico, ocurre más frecuentemente reportado que en otros SDA. (1, 4-6, 20, 26)

El diagnóstico de EMDA es en base a su clínica y hallazgos de IRM. La prioridad al realizar el abordaje es excluir infecciones del SNC potencialmente tratables y realizar diagnósticos de exclusión. Se recomienda realizar IRM de encéfalo y médula contrastada, estudio de LCR con medición de proteína, lactato, índice de IgG e IgG oligoclonal (en LCR y suero), además de panel viral para VHS, VEB y agentes como micoplasma. Los estudios sanguíneos deben incluir BH completa, VSG, PCR; anticuerpos antinucleares, anti-APQ4 y anti-MOG. (1, 29, 30)

CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEN

Las imágenes de recuperación de inversión ponderadas en T2 (T2-W) y FLAIR en general muestran múltiples lesiones hiperintensas bilaterales, asimétricas, mal delimitadas con diferentes tamaños de lesiones entre 5mm y 5cm, en el mismo paciente. Se han notificado lesiones de tumefacción con edema perilesional. Las lesiones por EMDA típicamente involucran sustancia blanca subcortical y central, unión sustancia gris-blanca, tálamo, núcleos basales, cerebelo y tronco encefálico.

Se ha descrito afección medular hasta en 30% de pacientes, con grandes lesiones confluentes que se extienden sobre múltiples segmentos. Las principales características diferenciadoras de EMDA contra son la preservación periventricular y ausencia de lesiones ovoides periventriculares perpendiculares al borde ventricular (dedos de Dawson).^(1, 21, 25,27) Triulzi y Tenembaum *et al.* han propuesto cinco patrones característicos de afectación del SNC observados en la IRM (*Anexo 3*).⁽³³⁾

Las IRM seriadas juegan un papel primordial para confirmar el diagnóstico de EMDA en retrospectiva, ya que su forma monofásica no se asocia a nuevas lesiones posterior a 3 meses del inicio de la enfermedad. Se ha descrito la resolución completa o parcial de los hallazgos en la mayoría de los pacientes, por lo que se recomienda reevaluar a los pacientes con al menos 2 IRM adicionales para descartar otros diagnósticos con diseminación en tiempo y espacio, o recurrencias.^(1, 21)

Hay reportes contradictorios en secuencias de difusión, puesto que se ha encontrado que los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) aumentan hasta en 70% de los niños con EMDA, compatible con edema vasogénico. Los datos de otras técnicas de IRM como espectroscopia y tractografía (DTI) son limitados y no concluyentes para esta enfermedad.^(25,27)

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Los estudios de LCR en EMDA destacan por su inespecificidad. El recuento leucocitario se ha descrito como normal en 42% -72% de los casos. La pleocitosis suele ser leve, con alto porcentaje de linfocitos y monocitos, así como hiperproteíorraquia (hasta a 1.1 g / L) en 23% -62% de los pacientes pediátricos con EMDA. Se ha informado un índice de IgG en LCR elevado en algunas cohortes, sin asociación a presencia de BOC, lo que coincide con las definiciones reportadas por la IPMSSG.^(1, 26,28)

TRATAMIENTO

No hay estudios aleatorizados para el tratamiento de EMDA por lo que su aplicación se basa en opiniones de expertos y estudios observacionales. Las dosis altas de corticosteroides se aceptan como tratamiento de primera línea, bajo régimen de metilprednisolona intravenosa a 30 mg / kg / día (máximo 1 000 mg / día) por 5 días, seguido de 4-6 semanas con dosis inicial de prednisona de 1-2 mg / kg / día en reducción gradual, ya que el riesgo de recaída aumenta si se realiza antes de 3 semanas.

El uso de inmunoglobulina IV se recomienda en combinación con corticosteroides o como monoterapia de segunda línea, con dosis total habitual de 2 g / kg, por 2-5 días.

Se recomienda plasmaféresis en pacientes refractarios a terapia con enfermedad fulminante, con dosis individualizada por ejemplo, usando 7 recambios en días alternos. Existen tratamientos inmunomoduladores como interferones, anticuerpos monoclonales, análogos de sustratos neuronales, linfocitarios e inmunosupresores. Sin embargo, estos se indican en las formas de SDA recurrentes, empleándose en las formas de EMDA principalmente azatioprina y micofenolato de mofetilo ^(1, 6, 26,32).

DESENLACE

La mayoría de los niños con EMDA tienen recuperación completa. La mejoría neurológica suele ocurrir días después del inicio del tratamiento, y la recuperación a su estado previo es probable que ocurra en semanas y no en meses. Sin embargo, la tasa de mortalidad actualizada es de 1% -3%, y los déficits cognitivos a largo plazo afectan principalmente a pacientes con EMDA antes de los 5 años de edad, encontrando alteración en atención, funciones ejecutivas, procesamiento verbal, comportamiento y puntajes de CI, específicamente en niños con ADEM antes de los 5 años de edad.^(1, 7, 12, 31)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La encefalomiелitis diseminada aguda cursa monofásica en un 70-80% de las ocasiones, lo cual deja 30% de probabilidades de progresar a otras formas de Síndromes Desmielinizantes Adquiridos Recurrentes, que se caracterizan por su refractariedad y tórpida evolución. Así mismo, por la diversidad de síntomas que puede llegar a presentar, el inicio temprano de tratamiento en EMDA permite disminuir el riesgo de secuelas y realizar diagnóstico diferencial de entidades en las que se contraindique la terapia inmunomoduladora o bien, requieran tratamiento diferente como antibioticoterapia. La incidencia y prevalencia de EMDA varía según la región geográfica que le estudie, ya que al igual que otras Enfermedades Desmielinizantes, su incidencia al aumentar la distancia desde el Ecuador.

JUSTIFICACIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda se caracteriza por presentar un abanico de manifestaciones neurológicas y generales que en la población pediátrica puede ser infradiagnosticada. El conocimiento creciente sobre la patogenia de enfermedades inmunomediadas del sistema nervioso central permite ampliar su detección oportuna y tratamiento.

La población pediátrica mexicana, al contar con tan vasta diferencia sociocultural, demográfica y geográfica, posee características únicas que ameritan estudiarse para determinar los principales factores que pueden predisponer la expresión de la enfermedad, así como su evolución, respuesta al tratamiento y evolución. Las variables epidemiológicas, presentación clínica y evolución en nuestro país no cuentan con un reporte estadístico por lo que son desconocidas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas en el espectro de manifestaciones desmielinizantes de los pacientes con Encefalomiелitis Diseminada Aguda en la última década y su evolución?

HIPÓTESIS NULA

No existen características epidemiológicas, clínicas y radiológicas relacionadas entre los pacientes con EMDA, así como su tratamiento en concordancia con literatura internacional y respuesta al mismo durante su seguimiento en la institución.

HIPÓTESIS VERDADERA

Existen características epidemiológicas, clínicas y radiológicas relacionadas entre los pacientes con EMDA, así como su tratamiento en concordancia con literatura internacional y respuesta al mismo durante su seguimiento en la institución.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar las características clínicas y radiológicas de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Encefalomiелitis Diseminada Aguda en la última década, el tratamiento recibido y su evolución.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas de la población de estudio
- Determinar el tratamiento recibido y su duración
- Conocer la evolución de EMDA durante su seguimiento en la institución
- Determinar los pacientes que progresaron a otras presentaciones de Síndromes Desmielinizantes Adquiridos

MATERIAL Y MÉTODOS

GENERALIDADES

Se realizó un estudio descriptivo mediante el diseño de cohorte retrospectiva, a través de revisión de expedientes clínicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Encefalomiелitis Diseminada Aguda en los últimos 10 años, periodo comprendido del 01 de enero del 2008 al 31 de enero del 2018.

UNIVERSO DE ESTUDIO

SITIO DE ESTUDIO

Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez que cuenten con diagnóstico inicial o subsecuente de Encefalomiелitis Diseminada Aguda, documentados a través del Departamento de Archivo Clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cuenten con diagnóstico de Encefalomiелitis Diseminada Aguda de forma inicial o subsecuente durante su valoración en la Institución en el periodo comprendido del 01 de enero del 2008 al 31 de enero del 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

- Pacientes con diagnóstico final de Encefalitis de otra etiología.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de otra forma clínica de Síndrome Desmielinizante Adquirido como presentación inicial.
- Pacientes sin diagnóstico definitivo.

TIPO Y TAMAÑO DE MUESTRA

La mayoría de series se reportan de 0.4 a 3/100,000 habitantes menores de 20 años afectados con EMDA. Conforme a los Anuarios Estadísticos de Servicios Médicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, el universo total de pacientes

correspondientes al Servicio de Neurología Pediátrica en la última década corresponde a 75, 070 pacientes. En base a esto, se realizó el cálculo de muestra con estimación de una proporción (de una sola muestra) que se describe a continuación.

- Total de pacientes (N):
- 75, 070
- Riesgo alfa(α): 5%
- Riesgo beta(β): 20%
- Intervalo de confianza (IC 95%): 95
- Factor de error (FE): ± 0.05
- Proporción estimada (p): 0.003
- (q): 0.997

Entonces:

- $\alpha/2 = 0.025$
- $Z_{\alpha/2 = 0.025} = 1.96$

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pq}{FE^2} = \frac{n = (1.96)^2(0.003)(0.997)}{(0.05)^2} = 4.59 \approx 5 \text{ pacientes}$$

- El tamaño mínimo de muestra es de 5 pacientes. Para mejorar la precisión de los resultados, se estudiarán a 15 pacientes que cumplen criterios de inclusión y se asemejan al tamaño de muestra de estudios con mismo diseño

TIPO DE MUESTREO

- Muestreo no probabilístico por conveniencia

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	INTERRELACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR
Encefalomiелitis Diseminada Aguda	Independiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Ocurrencia de primer evento desmielinizante multifocal de SNC de presunta causa inflamatoria, encefalopatía, datos de desmielinización en IRM de encéfalo sin criterios de EM, ausencia de nuevos hallazgos en 3 meses tras inicio de síntomas. La	Presente/Ausente

				presencia de nuevos síntomas la convierte en EMDA-M	
Características Sociodemográficas					
Sexo	Dependiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Rasgos genéticos que resultan en la especialización de organismos en femenino y masculino.	Masculino/ Femenino
Edad	Dependiente	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio.	Años
Sitio de Procedencia	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Medio de residencia y Estado de la República en el cual habita el paciente	Estado de la República y medio rural o urbano
Antecedentes Familiares	Dependiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Ocurrencia de enfermedades desmielinizantes en familiares de primer y segundo grado del paciente	Presente/Ausente
Enfermedad Neurológica Previa y Factores de Riesgo	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Antecedente de anomalías perinatales, sufrimiento fetal agudo, Apgar bajo, alteración en el neurodesarrollo, exposición a traumas y comorbilidades neurológicas previas al inicio de EMDA	Presente/Ausente
Infección reciente	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Ocurrencia de proceso infeccioso confirmado por anamnesis y/o clínica en máximo 4 meses previo a expresión de EMDA.	IVRS, GEPI, ITU, Otras infecciones, ninguna
Vacunación Reciente	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Administración de cualquier inmunización en máximo 4 meses previo a manifestaciones de EMDA	Presente/ Ausente. Nominación de vacuna administrada
Latencia	Dependiente	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido desde antecedentes infecciosos e inmunológicos y expresión de EMDA	Días
Características Clínicas					

Estacionalidad	Dependiente	Cuantitativa	Ordinal	Mes del año de inicio de síntomas de EMDA	Enero-Diciembre
Tiempo de evolución	Dependiente	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y valoración en el servicio	Días
Presentación Clínica	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Síntomas generales y neurológicos atribuidos a EMDA	Fiebre, malestar general, vómito, pérdida ponderal, cefalea, cambios conductuales y/o circadianos, irritabilidad, agitación, alteración de conciencia y/o FMS, crisis epilépticas, alteración visual, alteración de pares craneales, déficit motor, síndrome piramidal, déficit sensitivo, síntomas medulares, síndrome cerebeloso, otros
Hallazgos laboratoriales	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de anomalías en BH, QS o PFH	Normal/Anormal. Leucocitosis/leucopenia, neutrofilia, linfocitosis, anemia, hiperglicemia, hipertransaminasemia, hiponatremia, etc.
Hallazgos en LCR	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de anomalías en estudio citoquímico	Normal/Anormal: pleocitosis, glucorraquia, proteinorraquia, bacterias
PEM	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Medición de síntesis de IgG intratecal, así como albúmina, PBM y BOC	Normal/Anormal y descripción de hallazgos
EEG	Dependiente	Cuantitativa	Nominal	Estudio neurofisiológico que mide ondas cerebrales según su rango de frecuencia y amplitud así como elementos epileptiformes	Normal/ Anormal: Disfuncional y /o con actividad epiléptica
IRM	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Neuroimagen no ionizante de encéfalo y/o médula espinal mediante efecto de resonancia magnética, con o sin administración de Gadolinio IV	Descripción de hallazgos anormales en patrón y sitio
Patrón de IRM	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de los 5 patrones propuestos por Triulzi y Tenenbaum <i>et al.</i>	Patrones 1-5 (ver Anexo 3)
Sitios afectados	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de sitios anatómicos con hallazgos desmielinizantes y presencia de más de tres lesiones	Sustancia blanca limítrofe o subcortical, profunda o periventricular, centros semioviales, corona radiada, tálamo, núcleos basales, tronco encefálico, médula espinal, cerebelo
Tratamiento inicial y de mantenimiento					

Tipo	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de tratamiento recibido	Terapia esteroidea, Inmunoglobulina endovenosa humana, Plasmaféresis, Otra terapia inmunomoduladora, Tratamiento no inmunomodulador, Ningún tratamiento
Duración	Dependiente	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido de su administración hasta su retiro gradual	Semanas y días
Evolución y Desenlace					
Evolución clínica	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Hallazgos clínicos durante seguimiento del caso en el servicio	Secuelas Ausentes/Presentes (mismos indicadores que presentación clínica)
Tiempo de seguimiento	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido desde primera hasta última valoración del caso	Meses
Seguimiento en IRM	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Descripción de evolución de secuelas desmielinizantes en IRM subsecuentes	Resolución parcial o total de lesiones, persistencia de lesiones, secuelas de lesiones, nuevas lesiones
Cantidad de IRM subsecuentes	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Número de IRM realizadas durante seguimiento de caso	0-10
Desenlace	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Forma clínica final de SDA	EMDA monofásica, EMDA multifásica, EMDA-NO, EM, otro SDA

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se dividió el total de casos en 3 grupos, basándose en las variables dependientes de antecedente de exposición a infección reciente, vacunación reciente o ninguna. Posteriormente, mediante el paquete estadístico para ciencias sociales IBM SPSS Statistics® 24.0, se realizó estadística descriptiva con un análisis estadístico univariado y bivariado de frecuencias simples, frecuencias relativas y medidas de tendencia central (media, mediana y moda). Para las variables nominales se emplearon porcentajes y distribución de frecuencias, mientras que para las numéricas se emplearon medias, rangos y desviaciones estándar.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por la naturaleza del estudio observacional retrospectivo, no se modifica ninguna variable de la población y se considera con riesgo mínimo o ausente, ejerciendo la buena praxis médica y cumpliendo los aspectos éticos que se enuncian en la declaración de Helsinki en los que se basa Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos (1987) que se cita a continuación: Título Segundo. Capítulo I. Artículo 13: *La investigación se realizará respetando la dignidad, confidencialidad, protección y bienestar de los derechos humanos de los participantes.* Artículo 16: *Se respeta la integridad del paciente.* Artículo 17: Fracción II: *Riesgo mínimo.* La declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª asamblea médica mundial (*Helsinki, 1964*) realizada por la 29ª asamblea mundial (*Tokio, 1975*) y enmendada por la 35ª asamblea médica mundial (*Venecia, 1983*) y la 41ª asamblea médica mundial (*Hong Kong, 1989*) es considerada para el marco ético del estudio presente, así también de acuerdo a los códigos internacionales de ética de la investigación, código de Nuremberg (*1947*), 18ª asamblea mundial médica (*AMM, 1964*), declaración de Helsinki 1.29 asamblea (*AMM, Tokio 1975*), Helsinki II enmendada en la 35ª AMM y 41ª, AMM (*Hong-Kong 1989*).

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 01 de enero de 2008 y 31 de enero de 2018 se estudiaron 17 pacientes con diagnóstico de EMDA y posteriormente se eliminaron 2 casos para el estudio: Un caso por presentar desde inicio criterios compatibles con Esclerosis Múltiple y un caso por datos de encefalitis de origen viral. El total de casos incluidos fueron 15 que cumplieron características clínico-radiológicas, de los cuales se describen sus principales características en la Tabla 1. Se estimó una incidencia de 0.59/100,000 niños menores de 18 años al año, en consonancia con los estudios previos. El sitio de procedencia de los pacientes fue de Ciudad de México (5), Estado de México (5), Guanajuato (1), Guerrero (1), Querétaro (1), Tlaxcala (1) y Veracruz (1), con predominio de medio urbano en 80%. La edad media de inicio de síntomas fue

de 5.4 años \pm 4.1DE, con rango entre 1.8 y 13.8 años de edad, con notable predominio en menores de 2 años de edad (Figura 1).

Ningún paciente contaba con antecedente familiar de enfermedades desmielinizantes pero sí con enfermedades neurológicas previas como Neurofibromatosis tipo 1, Epilepsia focal, TDAH, retraso global del desarrollo y antecedentes de TCE. Sólo 1 paciente contó con antecedente de vacunación de SRP 3 días antes del inicio de los síntomas, sin embargo este mismo paciente presentó 1 semana antes síntomas de IVRS.

Figura 1. Distribución etaria de casos con EMDA

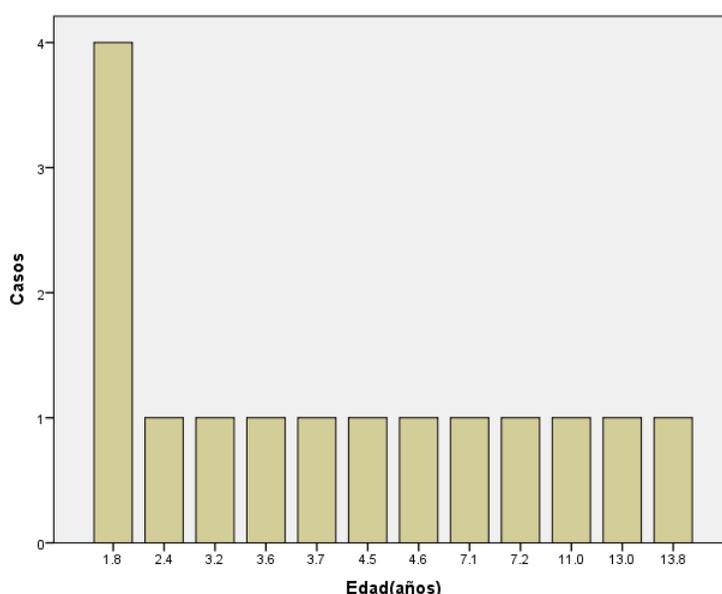
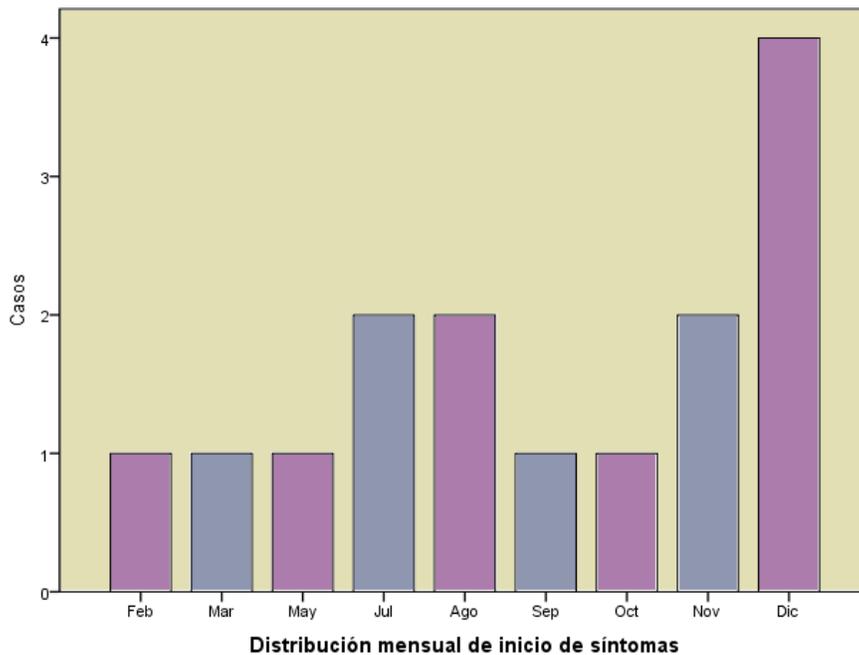


Tabla 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON EMDA

	N=15(%)	
Incidencia (100,000 niños/año)	0.59	
Edad media de inicio (años)	5.4	[1.8-13.8]
Sexo (Masculino/Femenino)	7/8	(47/53)
Medio de Residencia (Urbano/Rural)	12/3	(80/20)
Enfermedades desmielinizantes familiares	0	
Antecedente neurológico previo	6	(40) ^a
Infección previa desencadenante	8	(53.3) ^b
Tiempo de latencia (días)	25.9	[7-180]
Vacunación previa desencadenante	1	(6.7) ^c
Tiempo de latencia (días)	3	

^a NF1(1), Epilepsia(1),TCE(2),TDAH(2), RGD(1) ^bIVRS(5),GEPI(1),ITU(2) ^cSRP

Figura 2. Distribución mensual de casos con EMDA



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El promedio de tiempo de evolución de síntomas respecto a la primera valoración que recibieron los 15 pacientes fue de 24 días (DE ± 30.8) con un rango de 1 a 122 días. A su momento de valoración inicial se encontró un paciente con choque distributivo refractario a reanimación hídrica con antecedente de IVRS, un paciente con desnutrición crónica con antecedente de IVRS de repetición y un paciente con prurigo por insectos impetiginizado. El predominio de síntomas generales fueron fiebre, vómito, malestar general, pérdida ponderal y cefalea, los cuales no coincidieron con los antecedentes infecciosos ni de vacunación previos comentados. Los síntomas neurológicos predominaron con cambios en funciones mentales superiores como irritabilidad y agitación psicomotriz hasta en 73% de los casos, así como cambios de conducta, alteración en patrón circadiano de sueño, disminución de estado de alerta y 1 caso con afasia motora pura. El 20% de los pacientes presentaron crisis epilépticas que fueron 13.3% de inicio focal y 6.7% de inicio generalizado. El 53.3% alteración en uno o más nervios

craneanos, con predominio de afección a nervio óptico en 62.5% de este subgrupo. Las otras neuropatías craneanas presentadas fueron en los nervios N.III, IV, VI, VII y X, con forma clínica de oftalmoplejía, parálisis facial periférica y disautonomías. De estos pacientes, dos cursaron con deterioro respiratorio y necesidad de ventilación mecánica. El 80% de los pacientes tuvieron algún déficit motor de los siguientes: Hipotonía (33.3%), debilidad generalizada (8.3%), hemiparesia (16.6%), paraparesia (33.3%) y coreoatetosis (8.3%). Once de los 15 pacientes presentaron alteración en la marcha, asociado a paresia en 36.3%, ataxia en 54.5% y distónica en 9%. Se encontró también datos de liberación piramidal en el 46.6% de los pacientes, mientras que hubo datos cerebelosos en un tercio de los casos estudiados. Ningún paciente presentó alteraciones sensitivas y se consideraron síntomas medulares retención urinaria y fecal presentados en 2 pacientes respectivamente. Sin embargo, no se encontraron lesiones en ese nivel por neuroimagen ni se integró síndrome medular. En la Tabla 2 se resumen los síntomas y sus probables desencadenantes inmunoinfecciosos.

Tabla 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES DE EMDA				
Hallazgos Clínicos	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1 (%)	Idiopática N=6 (%)
<i>Síntomas Sistémicos</i>				
Malestar general	12 (80)	5 (62.5)	1 (100)	6 (100)
Fiebre	4 (26.6)	3 (37.5)	-	1 (16.6)
Vómito	5 (33.3)	2 (25)	1 (100)	2 (33.3)
Pérdida ponderal	1 (6.7)	0 (0)	-	1 (16.6)
<i>Síntomas Neurológicos</i>				
Cefalea	7 (46.6)	4 (50)	1 (100)	2 (33.3)
Cambios conductuales/circadianos	10 (66.6)	5 (62.5)	-	5 (83.3)
Irritabilidad/Agitación	11 (73.3)	6 (75)	1 (100)	4 (66.6)
Alteración de conciencia/FMS	3 (20)	1 (12.5)	-	2 (33.3)
Crisis epilépticas	3 (20)	1 (12.5)	-	2 (33.3)
Alteración visual	5 (33.3)	3 (37.5)	-	2 (33.3)
Alteración de Nervios Craneanos	8 (53.3)	6 (75)	-	2 (33.3)

Déficit motor	12 (80)	6 (75)	-	6 (100)
Síndrome piramidal	7 (46.6)	5 (62.5)	-	4 (66.6)
Síndrome cerebeloso	5 (33.3)	3 (37.5)	1 (100)	1 (16.6)
Síntomas medulares	2 (13.3)	1 (12.5)	-	1 (16.6)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dentro de los estudios laboratoriales iniciales realizados, el 53.3% de los pacientes contaron con BH normal para su edad, mientras que 4 pacientes (26.6%) mostraron linfocitosis, 2 cursaron con neutrofilia (13.3%) y anemia (6.7%). La analítica química incluyó pruebas de funcionamiento renal y electrolitos séricos, encontrándose 100% con equilibrio electrolítico y función renal preservada. Sólo se reportó hipoglucemia en 1 paciente y 2 pacientes con hiperglucemia, cuyas cifras fueron mayores a 30mg/dl y menores a 180mg/dL, respectivamente. Las pruebas de funcionamiento hepático reportaron DHL elevada 2.5 veces su valor en 1 paciente, mientras que 1 paciente reportó hipoalbuminemia no sintomática.

El 13.3% de los pacientes no contaron con realización de punción lumbar. Los resultados del citoquímico de LCR arrojaron anomalías en el 20% de los pacientes, las cuales fueron elevación de proteínas (según edad >40-45mg/dL) en 3 pacientes, y sólo un paciente (6.7%) tuvo pleocitosis. 20% tuvieron presencia de BOC y aumento en síntesis de LCR. En la Tabla 3 se resumen los hallazgos de laboratorio:

Tabla 3. HALLAZGOS EN ESTUDIOS DE LABORATORIO						
Caso	Edad (años)	BH	QS	PFH	LCR	Panel EM
1	3.6	Linfocitosis	Normal	Normal	Hiperproteíorraquia	Normal
2	7.2	Normal	Normal	Normal	NR	Anormal (BOC+)
3	13	Normal	Hipoglucemia	Normal	NR	NR
4	1.8	Neutrofilia	Normal	Hipoalbuminemia	Normal	NR
5	7.1	Normal	Normal	Normal	Normal	NR
6	2.4	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal (BOC+, IgG aumentada)
7	1.8	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
8	4.5	Normal	Normal	DHL elevada	Normal	Normal
9	13.8	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal (IgG aumentada)
10	1.8	Bandemia	Normal	Normal	Normal	Normal

11	1.8	Linfocitosis	Hiperglucemia	Normal	Normal	NR
12	3.2	Neutrofilia, anemia	Hiperglucemia	Normal	Hiperproteínoorraquia	NR
13	3.7	Normal	Normal	Normal	Normal	NR
14	4.6	Linfocitosis	Normal	Normal	Hiperproteínoorraquia pleocitosis	Normal
15	11	Linfocitosis	Normal	Normal	Normal	Normal

ELECTROENCEFALOGRAFIA

El 26.7% de los pacientes no cuentan con reporte de EEG en el expediente y el principal hallazgo anormal fue disfunción generalizada, la cual fue leve en 33% de los pacientes y moderada en el 67%.

Actividad	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
Normal	4 (26.7)	2 (25)	0 (0)	2 (33.3)
Disfunción generalizada	7 (46.7)	3 (37.5)	0 (0)	4 (66.7)
No reportado	4 (26.7)	3 (37.5)	1(100)	0 (0)

RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO

El principal patrón de alteración encontrado en IRM inicial fue de lesiones menores a 5mm, y 3 pacientes (20%) cursaron con lesiones confluentes y tumefactas de efecto de masa. Uno de los pacientes citados cursó con realce al contraste y requirió descartarse neoplasia mientras que otro de los pacientes cursó con lesiones concéntricas bien delimitadas con realce en anillo tras administración de gadolinio. Ningún paciente presentó la forma hemorrágica (Tabla 5).

Tipo de patrón	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
1.EMDA con lesiones pequeñas (<5mm)	8 (53.4)	5 (62.5)	1(100)	3 (50)
2.EMDA con lesiones grandes, confluentes, tumefactas, con	3 (20)	2 (25)	0 (0)	1 (16.6)

frecuente edema perilesional extenso y efecto de masa				
3.EMDA con compromiso talámico agregado	3 (20)	1 (12.5)	0 (0)	2 (33.3)
4.Encefalomiелitis aguda hemorrágica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5.EMDA con patrón pseudo-leucodistrófico	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)

Dentro de los sitios anatómicos con mayor afección fue sustancia blanca profunda y periventricular en el 66.7% de los casos, seguido por lesiones en sustancia blanca limítrofe y cerebelo. 14 de los 15 casos (93.3%) tuvieron más de 3 lesiones (Tabla 6).

Tabla 6. SITIOS ANATÓMICOS DE ALTERACIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA				
Estructura alterada	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
Más de 3 lesiones	14 (93.3)	8 (100)	0 (0)	6 (100)
Encéfalo(hallazgos difusos)	5 (33.3)	4 (50)	0 (0)	1 (16.6)
<i>Sustancia blanca</i>				
Limítrofe subcortical	9 (60)	5 (62.5)	0 (0)	4 (66.6)
Profunda periventricular	10 (66.6)	6 (75)	0 (0)	4 (66.6)
Centros Semiovais	2 (13.3)	1(12.5)	1 (100)	0 (0)
Corona Radiada	4 (26.6)	3 (37.5)	1(100)	0 (0)
Tálamo	3 (20)	1 (12.5)	0 (0)	2 (33.3)
Núcleos Basales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tronco Encefálico	3 (20)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
Médula Espinal	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Cerebelo	5 (33.3)	2 (25)	0 (0)	3 (50)

TRATAMIENTO INICIAL

En el 93.3% de los pacientes se empleó metilprednisolona 30mg/kg/día, de los cuales 8 pacientes (53.3%) recibieron 5 dosis y 6 (40%) 3 dosis, siendo este último subgrupo quienes presentaron su primer cuadro entre el 2008 y el 2011, previo a los nuevos consensos diagnósticos y terapéuticos. Un paciente recibió inmunoglobulina posterior a la pobre respuesta de metilprednisolona por 5 dosis. Una paciente recibió 5 recambios plasmáticos tras administrarse metilprednisolona por 5 días, prednisona 2mg/kg/día por 3 semanas y presentar datos de neuritis óptica secuencial y hemiparesia. Un paciente recibió antiepiléptico por crisis y aciclovir por sospecha de encefalitis viral, sin ningún tipo de terapia inmunomoduladora y posteriormente se integró diagnóstico de EMDA. Un paciente no recibió tratamiento debido a que al momento de la hospitalización no había evidencia de actividad de enfermedad (Tabla 6).

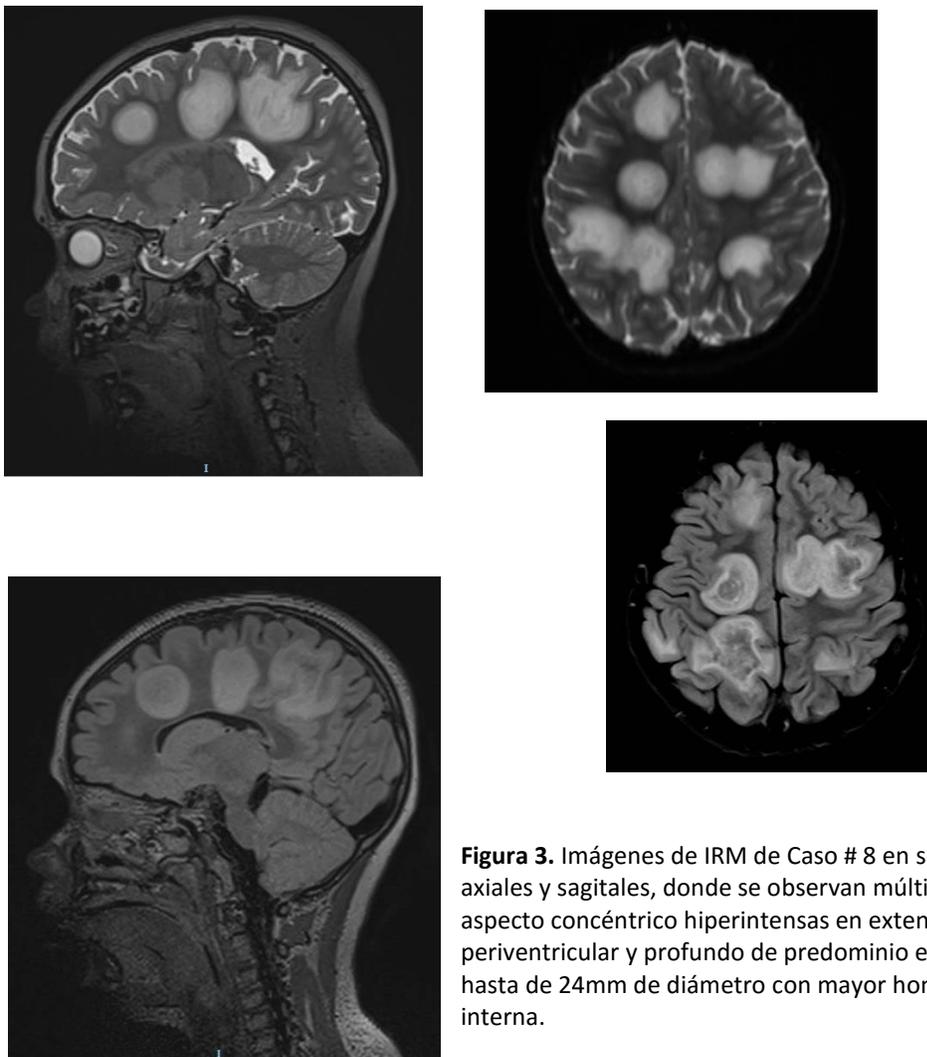


Figura 3. Imágenes de IRM de Caso # 8 en secuencias T2 y T2-FLAIR, cortes axiales y sagitales, donde se observan múltiples imágenes redondeadas de aspecto concéntrico hiperintensas en extensión desde subcortical a periventricular y profundo de predominio en región frontoparietal bilateral hasta de 24mm de diámetro con mayor homogeneidad de intensidad de señal interna.

Tabla 6. TRATAMIENTO INICIAL ADMINISTRADO				
Tratamiento	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
Metilprednisolona (30mgkgdía) 3 días	6 (40)	1 (12.5)	0 (0)	5 (83.3)
Metilprednisolona (30mgkgdía) 5 días	8 (53.3)	6 (75)	1 (100)	1 (16.6)
Inmunoglobulina humana (2gkgdosis)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)
Plasmaféresis (5 recambios)	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Otro tratamiento	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)
Ningún tratamiento	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

La dosis promedio de mantenimiento de prednisona durante las primeras 4 semanas fue de 1.2mgkgdía (rango 0.25-2.5 mgkgdía), por tiempo de uso medio de 5.9 semanas (rango 4-14 semanas), todos con reducción gradual en un plazo de máximo 4 semanas. El uso prolongado de prednisona (12 y 14 semanas) ocurrió en pacientes con recurrencia de síntomas dentro de los primeros 3 meses y en 1 paciente posterior a este periodo.

Las dosis empleadas en Azatioprina fueron de 2mgkgdía durante 8 y 12 semanas respectivamente, mientras que la de Micofenolato de Mofetilo fue de 600mgm²día sin suspender hasta el momento de finalización del estudio (Tabla 7).

Los tratamientos no inmunomoduladores fueron empleados en 3 pacientes:

- 1) Haloperidol y Valproato de Magnesio por Síndrome Extrapiramidal (Movimientos coreoatetósicos) y crisis epilépticas que cedieron y toleraron el retiro de fármaco antiepiléptico en 2 años.
- 2) Clonazepam y Risperidona por temblor cerebeloso residual, agitación psicomotriz y trastornos del sueño durante 1 año.
- 3) Oxcarbazepina por Epilepsia Focal sin acudir a consultas de seguimiento.

Tabla 7. TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE MANTENIMIENTO				
Tratamiento	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
Prednisona	12 (80)	7 (87.5)	1 (100)	4 (66.6)
Azatioprina	2 (13.3)	1 (12.5)	0 (0)	1 (16.6)
Micofenolato de mofetilo	1 (6.6)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Tratamiento no inmunomodulador	3 (20)	1 (12.5)	0 (0)	2 (33.3)
Ningún tratamiento	1 (6.6)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)

SEGUIMIENTO

La media de seguimiento de los 15 pacientes fue de 13.2 meses con un rango de 1 a 45 meses. El 26.7% (4) de los pacientes sólo acudieron a seguimiento durante 3 meses o menos y el 13.3% (2) pacientes que cursaron posteriormente con Esclerosis Múltiple asistieron a seguimiento durante 8 y 12 meses respectivamente, previo a establecer el diagnóstico. La principal secuela reportada durante su seguimiento fue en el aspecto motor en 26.7% de los casos, las cuales fueron monoparesia, paraparesia y alteraciones en la marcha por movimientos anormales extrapiramidales. En segunda instancia predominaron las secuelas cognitivas en 20% de los pacientes, con retraso global del desarrollo, trastorno de aprendizaje e inatención. Un paciente cursó con cefalea y mareo como secuela y posteriormente desarrolló EM. El 40% de los pacientes cursaron sin secuelas.

El promedio de número de IRM de seguimiento fueron 2 totales (rango 2-8), en un intervalo de 3 meses entre la primera y segunda neuroimagen, con subsecuentes en intervalos de 6 y 12 meses. Cinco de los pacientes no acudieron a realizar las neuroimágenes de seguimiento, por lo que se desconoce su evolución. Los

pacientes con resultados indicativos de Esclerosis Múltiple continuaron en seguimiento pero no se incluyen sus resultados debido a que se considera una patología diferente a EMDA monofásica y recurrente.

Tabla 8. SEGUIMIENTO DE EVOLUCIÓN CLÍNICA				
Evolución Clínica	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
<i>Secuela</i>				
Cognitiva	3 (20)	1 (12.5)	1 (100)	1 (16.6)
Lenguaje	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Déficit visual	2 (13.3)	1 (12.5)	0 (0)	1 (16.6)
Monoparesia NC	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Motora	4 (26.7)	1 (12.5)	0 (0)	3 (50)
Cerebelosa	2 (13.3)	1 (12.5)	1 (100)	0 (0)
Epilepsia	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)
Inespecíficas	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)
Sin secuelas	6 (40)	4 (50)	0 (0)	2 (33.3)

Tabla 9. SEGUIMIENTO DE HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA				
Hallazgos	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
Resolución parcial de lesiones	4 (26.6)	3 (37.5)	1 (100)	0 (0)
Persistencia de lesiones (sin cambios)	3 (20)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
Secuelas de lesiones previas	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)
Nuevas lesiones compatibles con EM	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)
Sin imagen de seguimiento	4 (26.6)	2(25)	0 (0)	2 (33.3)

DESENLACE

Durante el seguimiento registrado en los expedientes, se presentaron nuevos brotes de EMDA en 3 pacientes (20%), mientras que 1 paciente (6.7%) cursó con

manifestaciones secuenciales de NO. El 60% de los pacientes se consideraron monofásicos. Se detalla en las Tablas 10 y 11 los casos y evolución.

Tabla 10. EVOLUCIÓN DE SÍNDROME DESMIELINIZANTE ADQUIRIDO				
Presentación Clínica	Total N=15 (%)	Infección previa N=8 (%)	Vacuna previa N=1(%)	Idiopática N=6(%)
EMDA monofásica	9 (60)	5 (62.5)	0 (0)	4 (66.7)
EMDA-M	3 (20)	2 (25)	1 (100)	0 (0)
EMDA-NO	1 (6.7)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Esclerosis Múltiple	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)

Tabla 11. DIAGNÓSTICO Y DESENLACE DESDE PRIMER EVENTO DE EMDA					
Caso	Patrón inicial	IRM	Tiempo de Seguimiento (meses)	Secuelas	Presentación final de SDA
1	Patrón 2		35	Cognitiva, motora	EMDA multifásica(EMDA-M)
2	Patrón 1		11	Ninguna	EMDA monofásica
3	Patrón 3		12	Cefalea y mareo	Esclerosis Múltiple
4	Patrón 1		18	Cognitiva, motora	EMDA monofásica
5	Patrón 5		8	Ninguna	Esclerosis Múltiple
6	Patrón 2		45	Ninguna	EMDA multifásica(EMDA-M)
7	Patrón 1		41	Monoparesia NC	EMDA monofásica
8	Patrón 2		4	Déficit visual, motora	EMDA-NO
9	Patrón 1		1	Epilepsia	EMDA monofásica
10	Patrón 1		5	Cognitiva, cerebelosa	EMDA multifásica(EMDA-M)
11	Patrón 3		1	Déficit visual, motora	EMDA monofásica
12	Patrón 3		5	Lenguaje	EMDA monofásica
13	Patrón 1		3	Ninguna	EMDA monofásica
14	Patrón 1		3	Ninguna	EMDA monofásica
15	Patrón 1		6	Ninguna	EMDA monofásica

DISCUSIÓN

La incidencia encontrada en nuestro estudio fue de 0.59/100,000 niños por año, lo cual coincide con estudios poblacionales de 0.1-3/100,000. Contrario a lo referido en la literatura internacional, nuestro grupo de estudio tuvo predominio de género femenino en 53% contra 47% masculino, encontrando una relación mujer: hombre 1.12:1. Esta relación suele observarse en SDA recurrentes y posterior a la adolescencia. La edad media de presentación fue de 5.4 ± 4.1 DE años acorde a los reportes mundiales de 5-8 años. Sin embargo nuestro estudio arrojó que 27% fueron menores de 2 años

En cuanto a la estacionalidad de los síntomas, se encontró un notable predominio con los meses de invierno y en segundo término meses de verano, que en el Valle de México y zonas circunvecinas se caracterizan por permanecer con clima lluvioso y puede persistir la concordancia con la teoría de relación viral

Si bien no se ha establecido relación causal de infecciones y vacunas con EMDA, se reportó en más de la mitad de nuestra población el antecedente de alguna infección reciente de predominio respiratorio, y un paciente con vacunación 3 días previos. La latencia entre 7 y 180 días previos al inicio de síntomas deja en duda su relación. El 60% de los pacientes no tuvieron desencadenantes y se consideró idiopático.

La presentación clínica fue diversa con síntomas generales y neurológicos, en concordancia con estudios similares en los que predominan malestar general, fiebre, vómito y cefalea. La principal manifestación encefálica en nuestros pacientes fueron irritabilidad y cambios conductuales. Los otros síntomas neurológicos se caracterizaron por afección a nervios craneales con predominio de óptico, déficit motor y cerebeloso. Esta diversidad de síntomas, sin contar con estudio de neuroimagen, ni LCR es difícil de atribuirlos a un proceso desmielinizante, por lo que es imprescindible apoyarse con estudios complementarios. Sin embargo, el 13.3% de nuestros pacientes no contaron con realización de punción lumbar y del 86.7% realizado, 20% contaron con hallazgos anormales como elevación de proteínas (según edad $>40-45$ mg/dL) en 3 pacientes, y sólo un paciente (6.7%) tuvo pleocitosis, que es el hallazgo más frecuente reportado en otros estudios seguido

de elevación de proteínas. La segunda alteración más frecuente fue incremento del recuento leucocitario con predominio linfocítico en BH. El panel de esclerosis múltiple es una batería de estudios en LCR y suero que determina la síntesis de IgG de ambas muestras así como concentración de albúmina, cantidad de proteína básica de mielina en LCR y presencia de bandas oligoclonales en LCR. Se considera indicativo de EM la presencia de 2 o más bandas oligoclonales (algunos autores refieren >5) y síntesis de IgG aumentada (>3.3mcg/24h). El 20% (3) de los pacientes reportaron hallazgos anormales en dicho panel, constituidos por presencia de bandas en dos de ellos y un paciente con síntesis de IgG aumentada. Ninguno de los anteriores se considera positivo para EM, y se han reportado estas alteraciones hasta en 26% del primer brote de EMDA. No se incluyeron los casos que se realizaron anticuerpos anti-AQP4 debido a que fueron 3 y de estos, 1 de ellos no cuenta con reporte en expediente y 2 fueron negativos. A ningún paciente se le estudiaron anticuerpos anti-MOG, principalmente por falta de reactivo en nuestro medio y relevancia clínica discutible al momento de hospitalización y seguimiento de pacientes. Sin embargo, se debe implementar dentro de la batería diagnóstica del abordaje de los SDA.

En cuanto a los estudios complementarios, 26.7% de los pacientes no contaron con reporte de EEG en el expediente y en quienes si el principal hallazgo anormal fue disfunción generalizada, la cual fue leve en 33% de los pacientes y moderada en el 67%. La importancia de su realización en la fase aguda permitiría el apoyo de datos encefálicos cuando se dude del diagnóstico.

Dentro de los 5 patrones de neuroimagen descritos para EMDA el principal patrón de en nuestro estudio fue de lesiones menores a 5mm. Sin embargo, 3 pacientes (20%) cursaron con lesiones confluentes y tumefactas de efecto de masa y 26.6% cursaron con mejoría parcial de lesiones en su seguimiento, lo cual difiere respecto a la literatura ya que se espera ver resolución de las lesiones. Los sitios anatómicos predominantes en nuestra población fueron en sustancia blanca subcortical y limítrofe, que se considera esperada en EMDA. Si bien 40% de los pacientes evolucionaron a la curación, 60% permanecieron con algún tipo de secuela, relación que suele estar disminuida en otros reportes.

El tratamiento inicial empleado no fue homogéneo, ya que a 14 de los 15 pacientes se les administró metilprednisolona 30mgkgdía, pero 40% de ellos recibieron 3 dosis en vez de 5 que es la recomendación de primera línea. De la misma manera, el tratamiento de mantenimiento fue heterogéneo, con uso de prednisona a dosis desde 0.25 a 2.5mgkgdía durante 4 a 14 semanas, contrario a lo indicado que es 4 semanas a dosis plena con reducción gradual 4 semanas subsecuentes. Se pueden encontrar algunas causas como la estancia intrahospitalaria de pacientes que ocurrió en los años previos a los nuevos consensos de enfermedades desmielinizantes y la pobre respuesta de acudir a su seguimiento, el cual debe ser mínimo trimestral con neuroimagen subsecuente mínimo durante 2 años, siendo en nuestro estudio un promedio de 13.2 meses con 2 IRM promedio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los obstáculos encontrados en esta investigación fueron no contar con una base de datos interna al Servicio de Neurología que permitiera incluir pacientes que en revisiones posteriores hubieran presentado el diagnóstico de EMDA y sus variantes, ya que la forma de acceder a los expedientes fue a través del Servicio de Archivo Clínico quien registra los pacientes con diagnósticos finales codificados mediante CIE-10 y este no incluye todas las formas de presentación de SDA.

También se encontró que el no contar con un protocolo estandarizado de tratamiento y seguimiento para pacientes con cualquier presentación de SDA limita la posibilidad de dar un seguimiento a mayor plazo y que pudiera agregar mayor valor a nuestro estudio.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La población del Hospital Infantil de México cuenta con variables epidemiológicas de EMDA similares a los estudios mundiales, con presentación clínica de predominio en funciones mentales superiores, neuropatía craneal y déficit motor. Si bien se consideran desencadenantes de la enfermedad las infecciones y vacunaciones recientes, la latencia entre su administración e inicio de síntomas puede alcanzar hasta 3 meses por lo que no siempre su ausencia debe de hacer

sospechar otras etiologías. El estudio oportuno del paciente a través de análisis de LCR y Resonancia Magnética de Encéfalo permite el inicio temprano de inmunoterapia y el seguimiento a mediano y largo plazo debe ser imperativo. Deben incluir en su estudio el uso de marcadores biológicos como AQP4 y MOG. Se recomienda establecer conforme a los consensos internacionales, un algoritmo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en los Síndromes Desmielinizantes Adquiridos del servicio de Neurología para mejorar su estudio, manejo, pronóstico y calidad de vida.

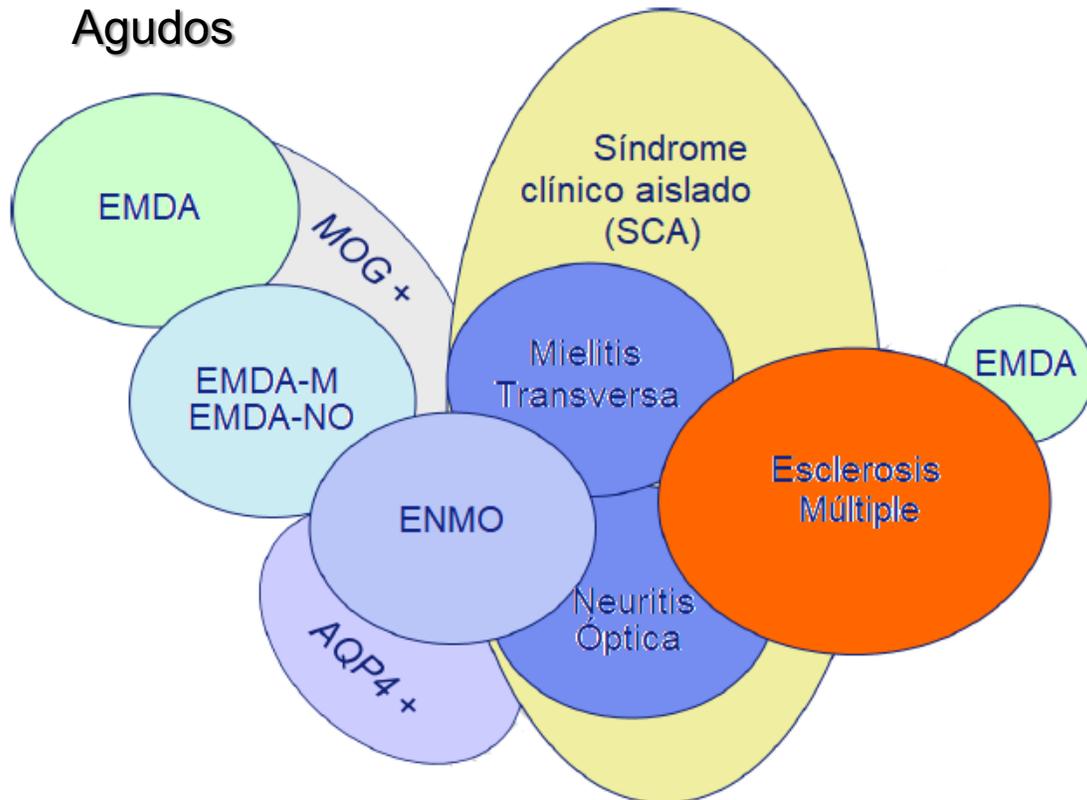
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2017										2018					
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	
Diseño del protocolo																
Revisión bibliográfica																
Recolección de datos																
Análisis de información																
Presentación de resultados																

ANEXOS

Anexo 1. Espectro de Síndromes Desmielinizantes Adquiridos

Espectro de Síndromes Desmielinizantes Agudos



AQP4: Anticuerpos Anti-Acuaporina 4. **EMDA**: Encefalomiелitis Diseminada Aguda. **EMDA-M**: Encefalomiелitis Multifásica Diseminada. **ENMO**: Espectro de Neuromielitis Óptica. **MOG**: Anticuerpos Anti-Glicoproteína Oligodendrocítica de Mielina. **NO**: Neuritis óptica.

Tomado de Neuteboom, R., Wilbur, C., Van Pelt, D., Rodriguez, M., & Yeh, A. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.08.007>

Anexo 2. EMDA y enfermedades Desmielinizantes Recurrentes

EMDA Y SU CONVERGENCIA CON ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES RECURRENTE	
DIAGNÓSTICO	CRITERIOS CLÍNICOS
Síndrome Clínico Aislado	Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal; la encefalopatía está ausente, a menos que sea debido a fiebre
EMDA monofásica	Evento único multifocal del SNC con encefalopatía y presumible desmielinización inflamatoria, sin ninguna nueva actividad de la enfermedad (clínica o IRM) más de 3 meses después del inicio de síntomas.
EMDA multifásica	EMDA seguido a los 3 meses por segundo episodio de EMDA, pero sin nuevos eventos desmielinizantes (EMDA o no EMDA).
EMDA-EM	EMDA seguido después de 3 meses por recaída desmielinizante no-EMDA y nuevas lesiones en IRM con criterios de diseminación en el espacio.
EMDA-ENMO	EMDA seguido después de 3 meses por eventos que incluyen neuritis óptica, mielitis transversa longitudinalmente extendida o síndrome del área postrema, concordando con hallazgos de IRM para criterios revisados de Espectro de NMO
EMDA-NO	EMDA, EMDA-M o múltiples ataques de EMDA seguidos de neuritis óptica

Anexo 3. Patrones característicos de EMDA en Imagen por Resonancia Magnética

Patrones característicos de EMDA en IRM (Triulzi, Tenenbaum *et al.*)

1. EMDA con lesiones pequeñas (<5mm)
2. EMDA con lesiones grandes, confluentes, tumefactas, con frecuente edema perilesional extenso y efecto de masa
3. EMDA con compromiso talámico agregado
4. Encefalomiелitis aguda hemorrágica
5. EMDA con patrón pseudo-leucodistrófico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pohl, D., Alper, G., Van Haren, K., Kornberg, A. J., Lucchinetti, C. F., Tenenbaum, S., & Belman, A. L. (2016). Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*, *87*(9), S38–S45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>
2. Hennes, E. M., Baumann, M., Schanda, K., Anlar, B., Bajer-Kornek, B., Blaschek, A., Rostásy, K. (2017). Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, *89*(9), 900–908. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004312>
3. Höftberger, R., & Lassmann, H. (2017). Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, *145*, 263–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5>
4. Neuteboom, R., Wilbur, C., Van Pelt, D., Rodriguez, M., & Yeh, A. (2017). The Spectrum of Inflammatory Acquired Demyelinating Syndromes in Children. *Seminars in Pediatric Neurology*, *24*(3), 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.08.007>
5. Hintzen, R. Q. (2016). Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes. *Neurology*, *87*, s67–s73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002881>
6. Brenton, J. N., & Banwell, B. L. (2016). Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*, *13*(1), 84–95. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0396-0>
7. Burton, K. L. O., Williams, T. A., Catchpoole, S. E., & Brunsdon, R. K. (2017). Long-Term Neuropsychological Outcomes of Childhood Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM): a Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *27*(2), 124–133. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9343-7>
8. Clinic, M. A. R. S. E. L. D. (2007). The History of MS A Prisoner of Biotechnology, 1–12.
9. Instone-Brewer, D. (2006). Book of the Month. *The Expository Times*, *117*(8), 322–326. <https://doi.org/10.1177/0014524606065072>
10. Poser, C. M., & Brinar, V. V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: An historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *106*(3), 147–158. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.02.004>
11. Jarius, S., & Wildemann, B. (2013). The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*, *10*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-8>
12. Elhassanien AF, Aziz HA. Acute demyelinating encephalomyelitis: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr Neurosci* 2013;(8):26-30. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.111418>
13. McAlpine D. Acute disseminated encephalomyelitis: Its sequels and its relationship to disseminated sclerosis. *Lancet*. 1931; 217:846–52.
14. Madrid-Rodríguez, A., Ramos-Fernández, J. M., Calvo-Medina, R., & Martínez Antón, J. (2014). Encefalomiélitis aguda diseminada: análisis epidemiológico, clínico, analítico y evolutivo en 16 pacientes. *Anales de Pediatría*, *80*(3), 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.020>
15. Gupta, V. B., & Mehra, S. (2005). Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Apollo Medicine*, *2*(1), 46–48. [https://doi.org/10.1016/S0976-0016\(12\)60061-1](https://doi.org/10.1016/S0976-0016(12)60061-1)
16. Noorbakhsh, F., Johnson, R. T., Emery, D., & Power, C. (2008). Acute Disseminated Encephalomyelitis: Clinical and Pathogenesis Features. *Neurologic Clinics*, *26*(3), 759–780. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.009>
17. Esposito, S., Di Pietro, G. M., Madini, B., Mastrolia, M. V., & Rigante, D. (2015). A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmunity Reviews*, *14*(10), 923–929. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.002>

18. Scolding, N. (2014). *Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants*. *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 122). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00026-1>
19. Mathey, G., Michaud, M., Pittion-Vouyovitch, S., & Debouverie, M. (2018). Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: Where do we stand today? *Revue Neurologique*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.368>
20. Swaiman, K., Ashwal, S., Ferriero, D. M., & Ferriero, D. (2012). *Swaiman ' s Pediatric Neurology : Principles and Practice , Fifth Edition*.
21. Tardieu, M., Banwell, B., Wolinsky, J. S., Pohl, D., & Krupp, L. B. (2016). Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*, 87(9), S8–S11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002877>
22. Domínguez-Moreno, R., Olán-Triano, R., Gutiérrez-Morales, J. L., Mena-Arceo, R., & Reyes-De La, C. A. (2013). Encefalomiелitis diseminada aguda postinfecciosa y posvacunal: Casos clínicos y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 14(2), 89–93.
23. Pranzatelli, M. R. (2018). Advances in biomarker-guided therapy for pediatric- and adult-onset neuroinflammatory disorders: Targeting chemokines/cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00557>
24. Pogoda, K., & Janmey, P. A. (2018). Glial Tissue Mechanics and Mechanosensing by Glial Cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12(February), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00025>
25. Balashov, K. (2016). Imaging of Central Nervous System Demyelinating Disorders. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 22(5), 1613–1635. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000373>
26. Wassmer, E., Chitnis, T., Pohl, D., Amato, M. P., Banwell, B., Ghezzi, A., ... Kornberg, A. J. (2016). International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. *Neurology*, 87(9), S110–S116. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002880>
27. Finelli, P. F., & Foxman, E. B. (2014). The etiology of ring lesions on diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology Journal*, 27(3), 280–287. <https://doi.org/10.15274/NRJ-2014-10036>
28. Kahlmann, V., Roodbol, J., van Leeuwen, N., Ramakers, C. R. B., van Pelt, D., Neuteboom, R. F., ... Jacobs, B. C. (2017). Validated age-specific reference values for CSF total protein levels in children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(4), 654–660. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.03.006>
29. Koelman, D. L. H., & Mateen, F. J. (2015). Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *Journal of Neurology*, 262(9), 2013–2024. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7694-7>
30. Kızıtanır, H., Bektaş, G., Yıldız, E. P., Uzunhan, T. A., Tatlı, B., Aydınlı, N., ... Özmen, M. (2017). Coexisting neuronal autoantibodies among children with demyelinating syndromes. *Brain and Development*, 39(3), 248–251. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.10.008>
31. Till, C., Noguera, A., Verhey, L. H., O'Mahony, J., Yeh, E. A., Mah, J. K., ... Banwell, B. L. (2016). Cognitive and Behavioral Functioning in Childhood Acquired Demyelinating Syndromes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(10), 1050–1060. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000308>
32. Berzero, G., Cortese, A., Ravaglia, S., & Marchioni, E. (2016). Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(1), 83–101. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1126510>
33. Gray, M.P., & Gorelick, M.H. (2016). Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emer Care* 2016;32: 395–400. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000825>