



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TÍTULO DE TESIS

**"DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN PACIENTES
MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS
MÚLTIPLE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE
CMN SIGLO XXI DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2023"**

R-2023-3603-048

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DRA. KAROL LIZBETH HIDALGO JARAMILLO

TUTOR

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

**NEUROLOGA PEDIATRA. NEUROFISIOLOGA CLINICA
PROFESORA TITULAR DE LA
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIATRICA HP CMN
SIGLO XXI**

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir "Araceli Reyes Cuayahuitl".



CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRIA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO DE TESIS

**“DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN PACIENTES MENORES DE 18
AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI DE ENERO DE 2013 A JUNIO
DE 2023”**

R-2023-3603-048

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

DRA. KAROL LIZBETH HIDALGO JARAMILLO

TUTOR

DRA. ARACELI REYES CUAYAHUITL

NEUROLOGA PEDIATRA. NEUROFISIOLOGA CLINICA

PROFESORA TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA

PEDIATRICA HP CMN SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CET 032 2017121**

FECHA **Jueves, 03 de agosto de 2023**

Doctor (a) ARACELI REYES CUAYAHUITL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2023** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3603-048

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Impresión

IMSS
REGISTRADO Y SUBORDINADO NACIONAL

DEDICATORIA

A mi familia:

“Apapachar” palabra Náhuatl que significa abrazar con el alma.

Gracias por ser mi guía y compañía para forjarme como profesionalista y ser humano.

Gracias por ser el apapacho constante para lograr este sueño.

Gracias por el amor incondicional.

A mis maestros:

“El maestro deja una huella para la eternidad, nunca puede decir cuando se detiene su influencia” Henry Adams

Gracias por su orientación, dedicación, tiempo, apoyo e ímpetu para lograr mi crecimiento profesional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
DEFINICIÓN	10
EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL	11
EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL	11
FACTORES DE RIESGO	12
CLASIFICACIÓN	13
FISIOPATOLOGÍA	14
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
DIAGNÓSTICO	18
TERAPEÚTICA	23
1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
1.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	31
1.5. JUSTIFICACION	32
1.7. OBJETIVOS	33
1.7.1. OBJETIVOS GENERALES.....	33
1.7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	33
1.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
2. MATERIAL Y MÉTODOS	34
2.1 DISEÑO.....	34
2.2 TIPO DE ESTUDIO.....	34
2.3 PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....	34
2.4 LUGAR DE ESTUDIO.....	34
2.5 UNIVERSO DE ESTUDIO	35
2.6 POBLACIÓN	35
2.7 TIPO DE MUESTREO	35
2.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES	35
3.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	46
4. RECURSOS	47
4.1 RECURSOS HUMANOS.	47
4.2 RECURSOS MATERIALES.....	47
4.3. RECURSOS FINANCIEROS.....	47

5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	48
6.RESULTADOS	51
7. DISCUSIÓN	60
8. CONCLUSIONES	65
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
10. ANEXOS	70
10.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	70
10.2. ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS) ⁷ ...	72

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) se define como una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central, presenta una prevalencia del 3-10% en menores de 16 años con una relación mujer: hombre 3:1 en población general y 9:1 en población pediátrica mexicana según el estudio realizado por *David Lyncet Mejorado, et al.* en el periodo de 1994-2005 en el *Hospital Infantil Federico Gómez (HIMFG)*. Se han asociado como factores de riesgo las infecciones por VEB, CMV, exposición al tabaco, déficit de vitamina D, así como mutaciones del HLA-DRB1*15:01. La presentación más frecuente es la remitente recurrente siendo la debilidad y las alteraciones visuales los síntomas tempranos en hasta un 80 % de los pacientes. El diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios de McDonald actualizados en 2017 que involucran manifestaciones clínicas, estudio de neuroimagen (RMN evidencia de lesiones hiperintensas en ponderación T2 en por lo menos 2 de las 4 áreas del SNC: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal) y hallazgos adicionales como la presencia de BOC (Bandas oligoclonales) en LCR. El manejo farmacológico recomendado por LACTRIMS se basa en terapia de primera línea (IFN β -1a y acetato de glatiramer) y segunda línea (fingolimod, natalizumab, rituximab y ciclofosfamida); con esto se busca disminuir el número medio de recaídas por año para con ello evitar aumentar el nivel en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Objetivo: Descripción de hallazgos clínicos y esquema terapéutico empleado en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI en el periodo de enero de 2013 a junio de 2023.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo con previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI. Se revisó la base de datos del departamento de neurología pediátrica para la obtención del historial clínico de cada paciente con diagnóstico de Esclerosis múltiple, los datos recabados fueron recolectados en una hoja de Excel, posteriormente se realizó el análisis descriptivo por medio del cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo, así como cálculo

de medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

Resultados: Se encontró 34 pacientes con Esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios de Mc Donald 2017. De la muestra obtenida se encontró una población conformada por 17 (50%) mujeres y 17 (50%) hombres, siendo el 2.94 % (n=1) pacientes en edad preescolar (3-5 años), 23.52% (n=8) escolar (6-11 años) y 73.52% (n=25) adolescentes (12-18 años). La comorbilidad asociada con mayor frecuencia fueron patologías neurológicas 41.18 % (n=14). El factor de riesgo con mayor evidencia en la población fue niveles séricos de 15 OH Vitamina D alterados siendo deficientes < 19 ng/ml en el 26.47% (n=9) e insuficientes 20-29 ng/ml en el 2.94% (n=1) de los casos. La variedad clínica más frecuente fue remitente – recurrente en un 94.12% (n=32). En relación con las características clínicas de nuestra población se observó como manifestación clínica más frecuente al diagnóstico sintomatología motora en un 20.59% (n=7) seguido de alteraciones visuales 14.71% (n=5) y sintomatología mixta (motora-disautonómica) 55.88% (n=19). Se observó como máxima frecuencia de brotes 3-4 en el 41.18% (n=14) y mínima >9 en el 5.88% (n=4). La evolución de la enfermedad se determinó de acuerdo con el puntaje de EDSS siendo al diagnóstico: deambulación 0 puntos 55.88% (n=19), funcional 3-3,5 puntos 52.94% (n=18), nivel de deambulación normal 88.24 % (n=30). EDSS actual: deambulación 0 puntos 91.18% (n=31), funcional 0 puntos 47.06% (n=16), nivel de deambulación normal 91.18 % (n=31). El diagnóstico se apoyó en estudios complementarios: BOC en LCR: Presentes en el 44.12% (n=15). Lesiones características de EM por RMN de encéfalo y neuroeje: Lesiones corticales-yuxtacorticales 31 casos (91.18%). Lesiones periventriculares 26 casos (76.47%). Lesiones infratentoriales 23 casos (67.65%). Lesiones en médula espinal: 9 casos (26,47%). PEV: Daño axonal 11.76% (n=4). Daño desmielinizante 19 casos, 55.88% (n=19). PESS: Retardo en la conducción 44.12% (n=15). PEACTION: Disfunción 20.59% (n=7). En cuanto al esquema terapéutico el 100 % (n=34) recibió esteroide intravenoso en los episodios de recaída. El fármaco modificador de la enfermedad utilizado de manera inicial en orden de frecuencia fue el INF 1b en un 88.24 % (n=30), seguido del uso de anticuerpos monoclonales Anti

CD20 en el 5.88 % (n=2), no modificado durante la historia natural de la enfermedad por efectos adversos/falta de respuesta. Actualmente nuestra población se encuentra con INF 1b 55.88% (n=18), Rituximab 8.82% (n=3), Natalizumab 8.82% (n=3), Fingolimod 5.88% (n=2), Otros 5.88% (n=2).

Conclusiones: Se determinó una relación 1:1 H: M. El grupo etáreo con mayor frecuencia fueron adolescentes en un 73.52%. Las comorbilidades neurológicas asociadas fueron discapacidad intelectual y epilepsia. El factor de riesgo más frecuente fue hipovitaminosis D en 29.41%. En relación con la caracterización de la EM se observó como variante clínica predominante la remitente-recurrente en un 94.12%, manifestándose en orden de frecuencia con alteraciones motoras en un 20.59 %, afección visual y mixta (motora-disautonómica) en un 14.71% respectivamente. El 41.18 % de los pacientes presentaron entre 3-4 brotes. La población fue evaluada durante el transcurso de la enfermedad con EDSS observándose reducción del puntaje inicial una vez instaurado la terapia modificadora de la enfermedad. El diagnóstico se realizó con relación a los criterios de McDonald 2017 encontrándose presentes BOC en LCR en un 44.12% y lesiones características de EM en RMN de encéfalo y neuroeje localizadas en regiones cortical-yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal en > 65.44% de los casos. Se utilizaron estudios de neurofisiología (PEV, PEACTION, PESS) observándose alterados con una media de frecuencia de 44.11 %. El tratamiento farmacológico empleado se implementó de acuerdo a las pautas de LACTRIMS recibiendo esteroide intravenoso en el 100 % de la población para el manejo de los brotes Utilizándose como fármaco modificador de la enfermedad en orden de frecuencia INF 1b 88.24% seguido de anticuerpos monoclonales Anti CD20 5.88%.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, autoinmune, remitente-recurrente, McDonald, interferón 1b, rituximab, y fingolimod.

1. INTRODUCCIÓN

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM) se define como una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que ocurre antes de los 18 años, sin límite inferior de edad; cumple con los siguientes criterios: ¹

Tabla 1. Concepto de diseminación en espacio/diseminación en tiempo de EM

Diseminación en espacio (DE)	Diseminación en tiempo (DT)
Más de una lesión en RMN T2 en 2 de 4 regiones de SNC: <ul style="list-style-type: none">- Periventricular- Yuxtacortical- Infratentorial- Médula espinal	Presencia simultánea de lesiones con y sin realce a la administración de Gadolinio (en cualquier momento). Evidencia de nueva lesión en T2 y /o lesión con realce a la administración de Gadolinio en RMN de control vs RMN inicial. Demostrar DE y presencia de Bandas oligoclonales (BOC) en LCR.

La definición clínica de EM también incluye:

- 1.- Dos eventos clínicos (sin encefalopatía) ambos consistentes con ataques típicos de EM, separadas por más de 30 días y que afectan a más de un área del cerebro, nervios ópticos o médula espinal.
- 2.- Un primer evento clínico compatible con esclerosis múltiple en un paciente entre 12-18 años que cumple con la definición de DE y DT.
- 3.- Un evento clínico (sin encefalopatía) típico de esclerosis múltiple y resonancia magnética con evidencia de al menos una nueva lesión en ponderación T2.
- 4.- Un evento que cumple inicialmente los criterios de encefalomiелitis diseminada aguda, seguido de un segundo evento de encefalomiелitis diseminada no aguda (>3 meses desde el inicio de los síntomas) asociado con nuevas lesiones de resonancia magnética que demuestran DE. ¹⁶

En relación con el Congreso Latinoamericano de Esclerosis Múltiple (LACTRIMS) menciona las siguientes consideraciones particulares para pacientes prepuberales (menores de 10-12 años) en quienes se deberá sospechar de EM:

- Si el evento desmielinizante inicial presentó fenotipo clínico- radiológico tipo encefalomiелitis diseminada, deberá vigilarse durante tres meses o 30 días de haber completado la última dosis de corticoides al menos por dos eventos monofocales/multifocales sin encefalopatía o mostrar evidencia en RMN (resonancia magnética nuclear) de diseminación en el tiempo.
- Dos eventos con fenotipo clínico-radiológico de encefalomiелitis diseminada separados por tres meses o por 30 días desde la retirada de los corticoides, seguidos de un evento subsecuente monofocal o multifocal sin encefalopatía, o subsecuente progresión radiológica (diseminación en tiempo por RMN).
- Títulos negativos para IgG-NMO en suero y líquido ceforraquídeo, así como lesiones encefálicas no compatibles con neuromiелitis óptica (no ubicadas en áreas enriquecidas con AQP4).²

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

La prevalencia de esclerosis múltiple reportada por la Organización Mundial de la Salud es de 33 /100,000 habitantes, siendo en América del Norte 140/100,000 y Asia 1/1,000 habitantes. En la población general existe una relación mujer-hombre de 3:1.³

La prevalencia reportada en la población pediátrica es del 3-10% en menores de 16 años, siendo <1% los casos reportados en menores a 10 años de edad.

La clasificación con mayor prevalencia en esta población es la EM recurrente-remitente con un 98%.

La EM primaria progresiva presenta una incidencia mínima en la población pediátrica por lo que no se han realizado investigaciones en dicho ámbito.⁴

EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL

Los datos epidemiológicos más recientes en población pediátrica en nuestro país son los reportados en el estudio retrospectivo realizado por *David Lyncet Mejorado*,

et al. en el periodo de 1994-2005 en el *Hospital Infantil Federico Gómez (HIMFG)* con una muestra de 10 pacientes encontrando una relación M:H de 9:1. La edad de presentación fue de 4-16 años con una media de 11.3 años (DS \pm 3.1). ⁵

Por otro lado, los datos epidemiológicos en población general reportados según *Corona, et al.* presenta una prevalencia de 13 casos por cada 100,000 habitantes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México.

Velázquez, et al. reportó 12/100,000 habitantes en el Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en Chihuahua, México. De la Maza reportó 30/100,000 habitantes en Monterrey, México. ¹

FACTORES DE RIESGO

Tabla 2. Factores de riesgo	
Factores de riesgo ambientales	Factores de riesgo genéticos
<p>Infeciosos: Se ha reportado asociación entre EM e infecciones por VEB (Virus Epstein Barr, OR 16), CMV (citomegalovirus), VHS (Virus herpes simple).</p> <p>Exposición al humo de tabaco (OR 1.6, se ha reportado asociación con mutaciones del alelo HLAA*02 con OR 13.5)-</p> <p>Exposición a luz solar baja que conlleva a insuficiencia o deficiencia de vitamina D (asociada a mutaciones GC y CYP24A)</p> <p>Obesidad (OR 16.2).</p> <p>Algunos otros factores de riesgo con menor asociación son: trabajo nocturno, alcoholismo y consumo excesivo de cafeína. ³</p>	<p>La prevalencia de esclerosis múltiple familiar es del 13 % con un riesgo de recurrencia en gemelos monocigotos del 35 % comparado con gemelos dicigóticos 6 % y hermanos 3 %. Esta herencia suele ser poligénica (>200 variantes génicas) con involucro de diversos polimorfismos que codifican para HLA I y II.</p> <p>Algunas variantes involucran mutaciones del cromosoma 6, incluyendo HLA-DRB1*15:01 (OR 2.7) así como polimorfismos para IL2/IL7R e inmunidad innata (TNF). ³</p>

CLASIFICACIÓN

LACTRIMS define la presentación clínica de la siguiente manera:

1. SINDROME CLINICO AISLADO

Se refiere a un evento neurológico inicial en el proceso clínico de la esclerosis múltiple. Se caracteriza por inicio de la enfermedad que dura horas o días con remisión que ocurre en pocas semanas, como sucede con un brote. De acuerdo con la manifestación inicial se puede denominar como neuritis óptica, mielitis, afectación del tronco cerebral, cerebelo o de otras localizaciones del sistema nervioso central.

Es posible clasificarse como:

- Episodio monofocal

El paciente experimenta un signo o síntoma único debido a una sola lesión (Ejemplo: pérdida de agudeza visual en un ataque de neuritis óptica).

- Episodio multifocal

El paciente experimenta más de un signo o síntoma producidos por lesiones en varias áreas simultanea mente (Ejemplo: perdida de agudeza visual y debilidad de una extremidad).²

Por consiguiente, los hallazgos en RMN de encéfalo son imágenes características y compatibles con la enfermedad. Cabe mencionar que existen formas de síndrome clínico aislado con estudio de neuroimagen normal y bajo riesgo de conversión a esclerosis múltiple, por lo que esto depende directamente de la carga lesional inicial aumentando su probabilidad con la presencia de una lesión con realce al Gadolinio en ponderación T1, una lesión presente en el cuerpo caloso o líquido cefalorraquídeo anormal con presencia de bandas oligoclonales. ²

2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE

Es la presentación clínica más frecuente, caracterizada por recaídas con recuperación parcial o completa y periodos de remisión sin progresión de la enfermedad.

Se define como brote (recaída, ataque, empuje, recurrencia, relapse (inglés) o surto (portugués)) la presencia de síntomas neurológicos nuevos o agravamiento de los anteriores que involucren al SNC (vía visual, encéfalo, tronco cerebral, médula espinal y cerebelo) con una duración >24 horas en ausencia de proceso infeccioso activo y con una separación de al menos 30 días de la última recaída.²

3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Desde su inicio presenta evolución progresiva de la discapacidad, así como intervalos de estabilización sin remisión, siendo evidentes los brotes.²

Se reconoce como una variante de esta presentación la forma progresiva recurrente la cual se caracteriza por recaídas o brotes con o sin recuperación, siendo continua la progresión entre estos periodos.

4. ESCLEROSIS MULTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA

Se define como EM remitente recurrente con evidencia de degeneración progresiva respecto a los dos años previos: un punto o más en pacientes con EDSS previa < 5,5 o 0,5 puntos en pacientes con EDSS previa de 5,5-6,5. Al momento del diagnóstico el paciente debe haber presentado al menos una recaída en los últimos dos años.

Debe mencionar que existe una variante conocida como EM secundaria progresiva con recaídas en la cual el paciente presenta recaídas superpuestas con curso progresivo.²

FISIOPATOLOGÍA

El daño directo es mediado por citocinas proinflamatorias y quimiocinas (TNF, IL-1 β and IL-6) producidas por células endoteliales lo cual genera reacciones quimiotácticas que resultan en desregulación de la barrera hematoencefálica con migración transendotelial de leucocitos, macrófagos, linfocitos B y T produciendo desmielinización y daño oligodendrocítico produciendo degeneración axonal y gliosis en sustancia gris y blanca. Tabla 3.

Tabla 3. Lesiones en esclerosis múltiple de acuerdo a su localización	
Sustancia blanca	Sustancia gris
<p>El daño se produce en las fases tempranas de la enfermedad caracterizado por lesiones desmielinizantes activas en encéfalo, cerebelo y medula espinal las cuales pueden extenderse >60 % de la superficie total.</p> <p>Histología: Lesiones activas: Infiltrado abundante de linfocitos CD8 +, células T y células B CD20+, microglía, macrófagos y astrocitos. Lesiones inactivas: Son áreas desmielinizadas delimitadas con hipocelularidad, reducción axonal y gliosis.</p>	<p>Se ha evidenciado extensión de lesiones desmielinizantes a la sustancia gris con mayor afección de ganglios basales; se clasifican de la siguiente manera:</p> <p>Tipo I: Localizadas en borde cortico-subcortical y afectan sustancia gris - blanca. Tipo II: Lesiones intracorticales perivenosas sin afección de sustancia blanca o superficie pial. Tipo III: Extensión a capas subpiales de la corteza. Tipo IV: Las lesiones abarcan el ancho de la corteza sin involucro de sustancia blanca.</p> <p>Histología: Neuritas transectadas, apoptosis neuronal, pérdida axonal, neuro-axonal y células gliales.</p>

Fisiopatológicamente existen diversos mecanismos inmunológicos implicados mediados por linfocitos B y T. Tabla 4.

Tabla 4. Mecanismos inmunológicos implicados en esclerosis múltiple	
Linfocitos B	Linfocitos T
<p>Existe una sobreproducción de anticuerpos en SNC partiendo de que la proporción habitual SNC/ periferia es de 1:300. De igual modo existe un incremento de citocinas proinflamatorias producto de los linfocitos B (factor estimulante de colonias de macrófagos, IL-12, IL-6, TNF y linfotóxina alfa) con deficiencia subsecuente de citocinas reguladoras como IL-10.</p>	<p>Mecanismos proinflamatorios aberrantes mediados por linfocitos CD4+ y CD8+ secundaria a regulación inadecuada de linfocitos Th17 y CD46+ con liberación de IFNγ, factor estimulante de colonias de macrófagos, IL-12, IL-6, IL-23, IL 1B, así como capacidad deficiente de la actividad reguladora inducida por FOXP3 causando lesión perivascular, glial y axonal.</p>

<p>Por consecuente es posible evidenciar este mecanismo con hallazgo de bandas oligoclonales en LCR.</p>	<p>La lesión de la barrera hematoencefálica es mediada por los receptores de quimiocinas CCR2, CCR5 y CCR6, así como el receptor de glicoproteína MUC18.</p>
--	--

En la fase temprana de la enfermedad las células inmunitarias ingresan al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, el espacio subaracnoideo y el plexo coroideo.

En las recaídas existe infiltración de linfocitos CD4+ y CD8+, células B y células mieloides en el parénquima del SNC con distribución perivascular alrededor de las vénulas poscapilares de la barrera hematoencefálica.

A su vez se considera que la microglía y los astrocitos activados contribuyen a la lesión de los oligodendrocitos, desmielinización y daño neuro-axonal.

En las fases tardías de la enfermedad el infiltrado inflamatorio es menor, sin embargo, persiste la neurodegeneración de neuronas, axones astrocitos y de oligodendrocitos, secundario a estrés oxidativo agudo o crónico promovido por disfunción mitocondrial, acumulación extracelular de hierro libre, pérdida de mielina, hipoxia, alteración de la homeostasis, citotoxicidad y activación del complemento. Imagen 2.

Posteriormente al establecimiento de las lesiones se presenta un periodo de remielinización con lesiones en placas heterogéneas, se observa en el 40-50 % de las lesiones de sustancia blanca y el 90 % de las lesiones de sustancia gris. ³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresividad clínica de la EM es diversa:

Se ha reportado como síntoma más frecuente la debilidad (presentándose hasta en el 80 % de los casos la cual puede condicionar alteraciones de la marcha y caídas frecuentes), rigidez y fatiga; se caracteriza por intensificación de la sintomatología asociada a exposición a altas temperaturas, presencia de fiebre o actividad física extenuante. ⁷

Alteraciones sensitivas caracterizada por parestesias referidas como sensación de entumecimiento u hormigueo, siendo más frecuentes en la porción distal de las extremidades inferiores; a su vez se refiere sensación de latigazo en la columna vertebral. ⁷

Alteraciones visuales: Se ha demostrado que >80 % de los pacientes con esclerosis múltiple debutan con neuritis óptica caracterizada por disminución progresiva de agudeza visual, dolor ocular, alteración de la percepción de colores, visión doble, parálisis de III, IV, VII nervio craneal, entre otros. ⁷

Alteraciones de nervios craneales: Siendo frecuente la presencia de parálisis facial y neuralgia del trigémino. ⁷

Alteraciones cognitivas: es posible observar lentitud en el procesamiento de la información, alteración de la capacidad de atención, memoria y alteraciones de funciones ejecutivas (capacidad para planificarse o solucionar problemas). ⁷

Trastornos neuropsiquiátricos: trastorno de sueño 67 % (insomnio 80 %), depresión 23,7%, y ansiedad. ⁷

Alteraciones autonómicas como incontinencia fecal, incontinencia urinaria, estreñimiento y disfunción sexual en el 80 %-96 % de los pacientes. ⁷

Cefalea presentándose en el 53,3 % de los pacientes, los tipos más frecuentes son cefalea tensional 37,2 % y cefalea migrañosa 27 %. ⁷

Ahora bien, según el estudio retrospectivo realizado por *David Lyncet Mejorado, et al.* en el periodo de 1994-2005 en el *Hospital Infantil Federico Gómez (HIMFG)* las manifestaciones clínicas reportadas en el 60 % de los pacientes con EM fueron cefalea, alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual, diplopía, visión borrosa), alteraciones de pares craneales (VI par craneal), hemiparesia, alteraciones sensoriales, síndrome cerebeloso y síndrome encefálico (20 % de los casos). ⁵

DIAGNÓSTICO

Se realiza mediante los criterios de McDonald 2017 representados en la siguiente tabla:

Presentación clínica	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Hallazgos adicionales necesarios para el diagnóstico de múltiple
≥ 2 brotes clínicos	≥ 2	Ninguno*
≥ 2 brotes clínicos	1 (así como una evidencia clara histórica de alteración neurológica previa correspondiente a una lesión en una posición anatómica distinta)	Ninguno*
≥ 2	1	Diseminación en el espacio debe demostrarse mediante un ataque clínico adicional implicando un área diferente del SNC o mediante RMN
1 ataque clínico	≥ 2	Diseminación en tiempo debe demostrarse mediante un ataque clínico adicional o mediante RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR.
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio debe demostrarse mediante un ataque clínico adicional implicando un área diferente del SNC o mediante RM Y Diseminación en tiempo debe demostrarse mediante un ataque clínico adicional o mediante RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR

Si los criterios de McDonald 2017 se cumplen se determina esclerosis múltiple.

Si se sospecha de esclerosis múltiple en virtud de un síndrome clínico aislado pero los criterios de McDonald 2017 no están totalmente cubiertos, el diagnóstico es "posible esclerosis múltiple". Si otro diagnóstico surge durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es esclerosis múltiple.

* No se requieren exámenes adicionales para demostrar la DE y DT. Deberá realizarse RMN de médula espinal y toma de LCR en pacientes con datos clínicos insuficientes y RMN sugestiva de esclerosis múltiple, con una presentación distinta de un síndrome clínico aislado típico o con características atípicas.

Si las pruebas de imagen u otras pruebas (LCR) son realizadas y son negativas, se deben tomar precauciones antes de hacer un diagnóstico de esclerosis múltiple, y deberán considerarse diagnósticos alternativos.

El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos durante dos brotes es más seguro.

La presencia de bandas oligoclonales específicas en LCR no demuestran diseminación en tiempo per se, pero puede sustituir el requisito para su demostración.

Los criterios de McDonald 2017 tienen especificidad del 86%, valor predictivo positivo 59% y valor predictivo negativo 100%.⁸

Ahora bien, en relación con estudios neuroimagen y neurofisiología podemos mencionar lo siguiente:

- *Resonancia magnética nuclear de encéfalo y neuroeje*

Según el Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNINS) y Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) 2021 se ha mencionado que los pacientes con EM presentan lesiones en sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, fibras en U, lóbulos temporales, tallo cerebral, el cerebelo cuya morfología es ovoidea y con sentido perpendicular al sistema ventricular. Las lesiones de la médula espinal son habitualmente laterales o posteriores, no abarcan más de dos cuerpos vertebrales y debe haber DE y DT. Según los criterios de McDonald es

necesario evidenciar una lesión en RMN en ponderación T2 en por lo menos 2 de las 4 áreas del SNC: Periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal, para poder diagnosticar EM. De igual modo esta patología se asocia a volumen encefálico <1 DS para la edad, así como atrofia talámica.

A su vez se considera indispensable la realización de RMN de encéfalo y neuroeje al momento del debut neurológico puesto que se ha determinado que el paciente pediátrico puede presentar en promedio nueve lesiones nuevas seis meses posteriores al primer brote.

Para el seguimiento de pacientes con EM se recomienda realizar RMN de encéfalo cada 6 meses para determinar la actividad de la enfermedad y evaluar la eficacia terapéutica. Las guías MAGNINS y CMSC recomiendan el uso de secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y contraste, preferentemente de 1.5-3 T.

La adquisición 3D FLAIR se considera la secuencia central para el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple, sin embargo, en los centros que no pueden adquirir imágenes 3D FLAIR de suficiente calidad, secuencias de pulso bidimensionales (2D) de alta calidad (≤ 3 mm de espesor de corte y sin espacio entre cortes) puede proporcionar una alternativa aceptable.

En relación con los hallazgos de neuroimagen es posible determinar DE y DT:

- Diseminación en tiempo se establece con al menos una lesión T2 en al menos de dos de cuatro localizaciones características: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal. Las lesiones corticales pueden ser subpial, intracortical o leucocortical y yuxtacortical .

MAGNIMS recomendó que se combinaran a un solo término, "cortical/yuxtacortical" para los criterios actualizados. Se determinó una sensibilidad del 87% con una especificidad del 73 %. Las lesiones sintomáticas de nervio óptico aumentan la sensibilidad al 95%.

- Diseminación en espacio se define como la presencia de uno o más nuevos T2 o lesión que realce con gadolinio en RMN de seguimiento con referencia a una exploración basal o la presencia simultánea de lesiones realizadas y no realizadas con gadolinio asintomáticas en cualquier momento.

El diagnóstico de EM se confirma en el 99.7% de los pacientes con un único evento clínico con una RMN inicial.⁹

- *Líquido cefalorraquídeo (LCR)*

Los hallazgos reportados en citológico y citoquímico de LCR en población menor a 11 años de edad con diagnóstico de EM son:

- Pleocitosis a expensas de polimorfonucleares.
- Bandas oligoclonales detectables evidentes en >95 % de los pacientes con EM, persisten a lo largo del curso de la enfermedad.

Las lesiones desmielinizantes activas se asocian comúnmente con depósito prominente de inmunoglobulinas y productos de activación del complemento. Se ha demostrado que los BOC están asociadas con mayores niveles de actividad de la enfermedad y discapacidad con mayor riesgo de segundo brote, atrofia cerebral, así como la conversión de un síndrome clínicamente aislado a EM remitente recurrente.¹⁰

- Aumento de síntesis intratecal de inmunoglobulinas: se ha evidenciado que las subclases IgG1 e IgG3 están presentes en pacientes con EM y BOC presentes. El índice IgG1/IgG3 es mayor que el índice general de IgG.¹⁰
- Aumento en la expresión de interleucina 17 (IL17)
- Los anticuerpos contra la proteína básica de mielina se encuentran en alrededor de 25 a 50% de los pacientes pediátricos con síndrome desmielinizante adquirido y únicamente en 22% de los niños con esclerosis múltiple.

En los niños mayores de 11 años los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son similares a los de los adultos.

- *Estudio de neurofisiología*

Se definen como potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico: visuales (PEV), auditivos de tronco cerebral (PEACT) y los somatosensitivos (PESS).

Los PEV reportan mayor sensibilidad (85%), seguidos de los PESS (75%), siendo menos sensibles los PEATC (60%).

Los hallazgos más frecuentes en pacientes con EM son:

- PEV con incremento en la diferencia interocular, retraso de la onda P100 o ausencia completa de componentes.

Según Alshowaeir *et al*, en su estudio longitudinal donde se evaluaron 87 pacientes con diagnóstico de neuritis óptica unilateral aguda típica a quienes se les realizó PEV a los 1, 3, 6 y 12 meses posterior al diagnóstico se encontró que la amplitud como la latencia son muy anormales durante la etapa temprana, observándose mayor recuperación de la amplitud y acortamiento de la latencia dentro de los primeros 3 meses. Hay un retraso de latencia residual significativo incluso 12 meses después del ataque. ¹¹

Se sugiere realizar PEV en pacientes con agudeza visual <20/200, encontrándose alterado frecuentemente en pacientes con agudeza visual >20/100.

El criterio más importante para evaluar es P100 definido con valores normales de latencia: 100-106 milisegundos y amplitud: 10 microvolts; siendo estos incrementados en esclerosis múltiple.¹²

Los hallazgos con mayor prevalencia son prolongación de la latencia indicativo de desmielinización, siendo el acortamiento de la latencia significativo de remielinización. ¹³

Para definir disfunción quiasmática y retroquiasmática es necesario realizar estimulación por hemicampos valorando la prolongación de la latencia.¹²

- PESS muestran ausencia de las ondas después del punto de ERB o P9, así como retraso en la onda N19 y P22 (al estimular el nervio mediano) o en la N30 y P37 (por estimulación del nervio tibial posterior).
- PEATC muestran disminución de la amplitud del componente y en un 55%, prolongación de los intervalos interonda en un 13%, o ambas anormalidades en un 33%.

TERAPEÚTICA

El manejo terapéutico recomendado por LACTRIMS se puede dividir en relación con la forma de presentación de la EM y el tipo de terapia farmacológica utilizada (Primera línea y segunda línea).

- *Recomendaciones terapéuticas en relación con la forma clínica de presentación*

1. SINDROME CLINICO AISLADO

El manejo terapéutico (fase aguda) se realiza con esteroide sistémico: metilprednisolona 1g/día 3-5 días consecutivos con o sin reducción progresiva de la dosis por vía oral.²

En caso de alto riesgo de conversión a EM clínicamente definida es posible iniciar tratamiento inmunomodulador con interferones (INF) o acetato de glatiramero con la finalidad de prevenir o retardar el daño axonal temprano, discapacidad y reducir el riesgo de desarrollar EM.²

2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE

En este caso el objetivo del manejo terapéutico busca prevenir la recurrencia, progresión de discapacidad y acumulación de lesiones en RMN.

Ante una recaída se deberá utilizar el manejo terapéutico recomendado para un brote.

Los fármacos que han demostrado disminuir la tasa de recaídas, la acumulación de lesiones en la resonancia magnética y la progresión de la discapacidad medida por

la Expanded Disability Status Scale (EDSS) son: interferón B 1 a /1 b, acetato de glatiramero, natalizumab y fingolimod. ²

3. ESCLEROSIS MULTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

No se ha demostrado un esquema terapéutico con evidencia de detención de la progresión, mejoría clínica, reducción de la discapacidad o lesiones en RMN a pesar de los esquemas propuestos con inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, inmunosupresores, entre otros. Por lo que se recomienda mejorar la calidad de vida del paciente a través de rehabilitación, así como tratar las complicaciones. ²

4. ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA

El manejo terapéutico se basa en la administración de fármacos de primera línea con el mismo esquema posológico que la EM remitente recurrente. En caso de brote será adecuado el uso de esteroide sistémico en bolos.

Por consiguiente, ante EM secundaria progresiva con recaídas se ha aprobado el uso de mitoxantrona 12 mg/m²SC cada 3 meses, vía intravenosa en 5-15 minutos o azatioprina 2.5 mg/kg/día, vía oral. ²

5.- EVENTO DESMIELINIZANTE AGUDO (RECAIDA/BROTE)

Las recomendaciones con nivel IV de evidencia son:

Metilprednisolona endovenosa

Iniciar de manera temprana, curso corto (pulsos).

Dosis de 10-30 mg/kg/día (máximo 1 g/día) durante 3-5 días.

Un segundo pulso puede ser utilizado si el paciente no responde al primer pulso.

Posterior a su administración puede o no realizarse retiro paulatino de esteroide, hasta este momento sin evidencia de beneficios adicionales.

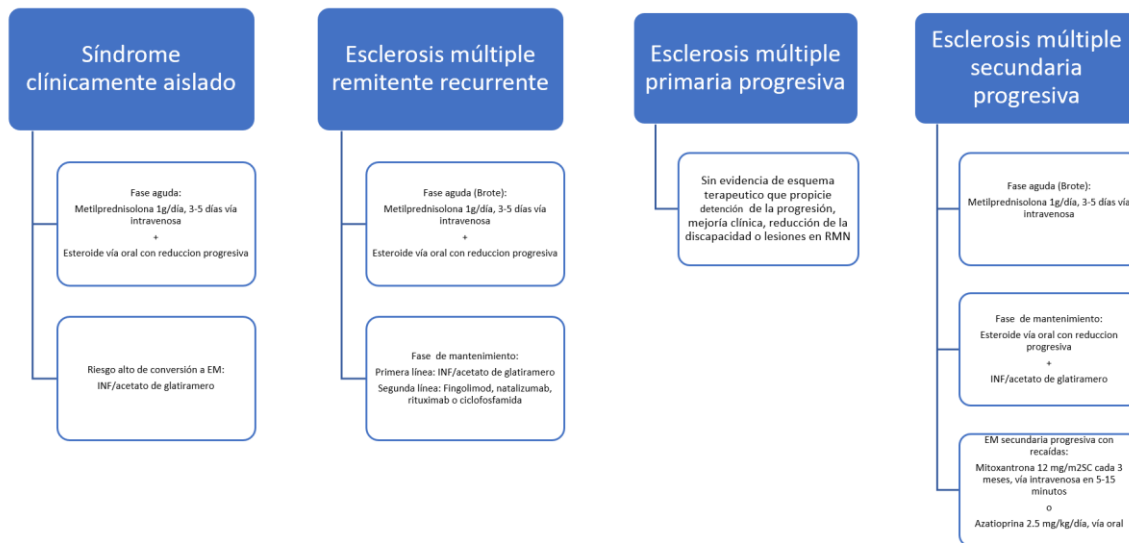
Inmunoglobulina endovenosa

Se recomienda su uso en niños con recaídas agudas que no responden al uso de corticoesteroides intravenosos, en aquellos que no toleran los efectos secundarios o cuando su uso está contraindicado. Es importante evidenciar que no existe proceso infeccioso concomitante previo a su administración.

Dosis: 2 g/kg durante 2-5 días.

Recambio plasmático terapéutico (plasmaféresis)

Se ha implementado su uso en enfermedades desmielinizantes graves, frecuentemente asociados a extensas lesiones en neuroimágenes sin respuesta a esteroide sistémico. ²



Esquema 1. Recomendaciones terapéuticas en relación con la forma de presentación de la Esclerosis Múltiple

- *Recomendaciones de primera y segunda línea*

Existen dos grupos farmacológicos de elección para el tratamiento de la esclerosis múltiple:

1. TERAPIAS INMUNOMODULADORAS DE PRIMERA LINEA

Existen cuatro fármacos con nivel de evidencia clase I que han demostrado reducir el número de recaídas clínicas y lesiones visibles por RMN sin embargo las recomendaciones en población pediátrica se basan en:

- IFN β -1a (Avonex [®], Rebif [®]), IFN β -1b (Betaferon [®]):

Mecanismo de acción:

Regula la cascada de señalización mediante la inhibición de células T, citocinas proinflamatorias, reducción de migración de linfocitos e inducción de mediadores antiinflamatorios.

Dosis:

La dosis implementada es de IFN-1b a dosis completa (8, 000, 0000 UI) equivalentes a 250 mcg por vía subcutánea administrada cada 72 horas.

Evidencia clínica:

En relación con el ensayo clínico realizado por la *Dra. Tanuja Chitnis, et al*, donde se incluyó una muestra total de 215 pacientes, 108 recibieron tratamiento con interferón beta 1 a, encontrándose una tasa de recaída anual del 0.67 vs 0.12 con uso de fingolimod (diferencia absoluta, 0,55 recaídas; diferencia relativa, 82 %; P<0,001).

A su vez se determinó la tasa anualizada nuevas lesiones en ponderación T₂ de RMN siendo del 9,27 con uso de interferón beta-1a vs 4,39 con uso de fingolimod (diferencia absoluta 4,88 lesiones; diferencia relativa 53%; P<0,001). Se demostró la existencia de efectos adversos en el 95. 3% de los casos en manejo con interferón beta 1 a vs 88.8 % asociado a uso de fingolimod.

- Acetato de glatiramero (Copaxone[®]):

Mecanismo de acción:

Regula la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos.

Dosis:

Se ha demostrado que tiene mayor eficacia al administrarse en la fase temprana de la enfermedad con dosis de 40 mg/ml tres veces a la semana.

Evidencia clínica:

Con relación al estudio GALA 2013, en el cual se dio seguimiento a pacientes con esclerosis múltiple durante siete años se demostró una tasa anual de brotes (TAB) de 0.26 al administrarse en la fase temprana de la enfermedad vs 0.31 en la fase tardía, encontrándose a su vez un promedio de tiempo para presentar recaída de 4.91 años al administrarse en la fase temprana vs 4.32 años al administrarse en fase tardía. En cuanto al perfil de seguridad, no surgieron efectos adversos nuevos o inesperados. ¹⁵

Cabe mencionar que ninguno de estos agentes se ha aprobado formalmente para su uso en pacientes pediátricos debido a la ausencia de este tipo de estudios en esta población.

En los pacientes pediátricos, se recomienda el inicio temprano del tratamiento inmunomodulador tras la confirmación diagnóstica de EM remitente recurrente debido a las siguientes razones:

- La fase inicial inflamatoria con daño axonal irreversible es la fase con mayor eficacia.
- Los pacientes pediátricos con EM muestran tasas anuales de recaídas superiores a las que presentan pacientes adultos con mayor prevalencia en etapas iniciales.
- EM remitente recurrente constituye la evolución clínica con frecuencia >90% en pacientes pediátricos.
- Estudios recientes han demostrado impacto neurocognitivo aproximadamente en un tercio de los niños y adolescentes con EM, así como el carácter progresivo de la disfunción cognitiva.
- Se ha observado que los IFN β y el acetato de glatirameró son bien tolerados por los pacientes pediátricos y demuestran reducción de la tasa anual de recaídas. ¹⁴

2. TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS DE SEGUNDA LINEA

Se utilizan en pacientes con inadecuada respuesta terapéutica a un agente de primera línea, en la dosis y frecuencia de administración recomendada, durante un periodo mínimo de seis meses, así como presentar alguno de los siguientes escenarios:

- Incremento o no modificación de la tasa de recaídas, nuevas lesiones en RM cerebral en secuencias T2/T1 con Gadolinio con respecto al periodo pretratamiento.
- Dos o más recaídas confirmadas (clínicas o por RMN) en un periodo de 12 meses o menor.
- Pobre recuperación de las recaídas, definida como incremento sostenido ≥ 1 en la puntuación de la EDSS durante tres meses.¹⁴

Los fármacos de segunda línea son:

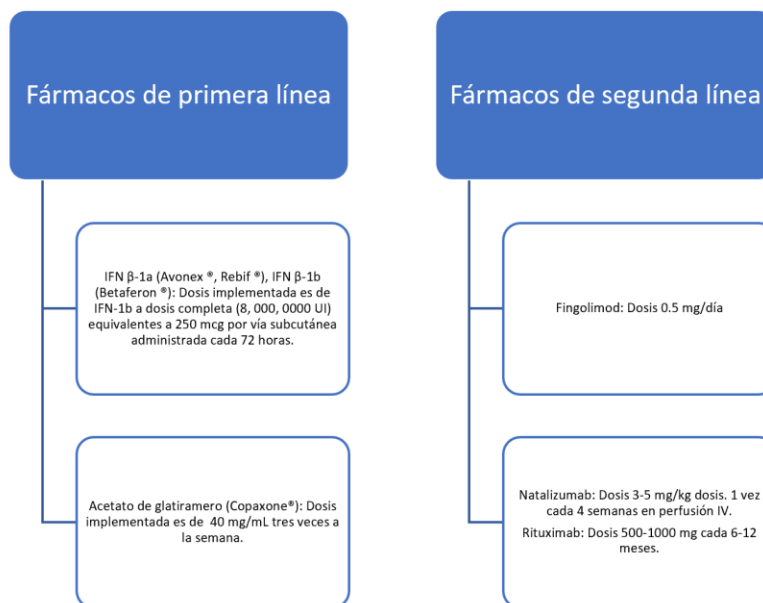
Fingolimod en el ensayo clínico realizado por la *Dra. Tanuja Chitnis, et al*, se incluyó una muestra total de 215 pacientes pediátricos, 107pacinetes recibieron este fármaco encontrándose una tasa de recaída anual del 0.12, a su vez se determinó la tasa anualizada nuevas lesiones en ponderación T₂ de la RMN siendo del 4,39. Se demostró la existencia de efectos adversos en el 88.8 %.¹⁵

El ensayo TRANSFORMS compara fingolimod e IFN- β 1a a bajas dosis: fingolimod demostró que los pacientes tratados tuvieron una menor tasa de recaídas y una reducción de la cantidad de nuevas lesiones en comparación con IFN- β 1a en forma estadísticamente significativa.

El natalizumab se recomienda en estudios de clase IV; reportándose reducción de la tasa anual de recaídas y carga lesional en estudios de RMN; sin embargo, debe considerarse el riesgo de efectos adversos como leucoencefalopatía multifocal que dependerá de varios factores como la presencia en el suero de anticuerpos antiviral JC y la exposición previa a fármacos inmunosupresores.

Otro de los anticuerpos monoclonales quiméricos utilizados en el manejo de esclerosis múltiple remitente recurrente / esclerosis múltiple secundariamente progresiva es Rituximab, el cual se indica a dosis de 500-1000 mg cada 6-12 meses. Según Cochrane en un metaanálisis que incluyó 15 estudios con una muestra total de 16,000 personas con una duración de tratamiento de 1 a 2 años se concluyó que el Rituximab como tratamiento de primera opción en la EM recurrente da lugar a una gran reducción en el número recaídas en comparación con el interferón beta o el acetato de glatiramer (evidencia de un estudio con 335 personas); reduce el número recaídas en comparación con el dimetilfumarato y el natalizumab; no hubo información utilizable sobre el empeoramiento de la discapacidad, el bienestar ni los efectos perjudiciales graves.¹⁷

En relación a la ciclofosfamida de acuerdo a un estudio retrospectivo multicéntrico clase IV en pacientes pediátricos se evidenció la reducción de la frecuencia de recaídas así como la detención de la progresión de la enfermedad en pacientes con EM grave; sin embargo, se reportaron efectos secundarios graves por lo que no está justificado el uso en pacientes pediátricos.



Esquema 2. Recomendaciones terapéuticas en relación con la terapia farmacológica empleada en la Esclerosis Múltiple

PRONÓSTICO

Se ha reportado una tasa de recaída anualizada 1-13 adultos vs 0-4 niños con un IC del 95 %.

En un estudio retrospectivo con una muestra de 88 pacientes pediátricos con esclerosis múltiple en Alemania, el número medio de recaídas por año fue más alto en el primer año después del brote en <11 años con un rango de 1-6; adolescentes de 14-16 años con un rango de 1-5.

La tasa de recaída anualizada en el quinto año de la enfermedad se reportó en niños <11 años con un rango de 0.4 y adolescentes con un rango de 0.2

.

Es importante mencionar que más del 80 % de esta muestra recibió terapia inmunomoduladora.

Ahora bien, todo paciente con EM debe contar con evaluación del grado de discapacidad calculado mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Anexo 8.2.

Se ha demostrado que en los pacientes pediátricos existe un periodo más largo entre el brote y la discapacidad física, aunque esta última se evidencia en pacientes >10 años.

En relación con el estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos en Alemania fue posible realizar el seguimiento de la EDSS durante 15 años encontrándose un valor menor a 1 a los 2 años del diagnóstico, 1 -2 a los 10 años del diagnóstico y 2,5 a los 15 años.

A su vez se mostró deterioro cognitivo en alrededor del 30% de pacientes en áreas como función ejecutiva, velocidad de procesamiento, integración visomotora y atención.

Otro estudio longitudinal determinó deterioro cognitivo en un 25% de los pacientes después de 1 año y 75% después de 2 años.¹⁷

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple es un enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central cuya incidencia en menores de 16 años ha incrementado en los últimos años, suele presentarse con mayor frecuencia como recurrente-remitente hasta en un 98% y en edad pediátrica, en proporción 9:1, el diagnóstico se realiza con criterios de McDonald, el manejo terapéutico recomendado por LACTRIMS se divide en primera y segunda línea tomando en cuenta la forma de presentación, sin embargo estos esquemas terapéuticos se encuentran instaurados para pacientes adultos, nuestro hospital es de referencia para pacientes con esta patología, no existen estudios de investigación en nuestro país que aborden el comportamiento clínico de la enfermedad, el esquema terapéutico empleado y la respuesta clínica ante el uso de los fármacos de primera y segunda elección; lo cual tiene impacto directo en las secuelas neurológicas las cuales alteran la calidad de vida del paciente, por lo que es importante tener información acerca de los rubros mencionados, de tal forma que surge las siguientes preguntas de investigación.

1.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos clínicos en menores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple atendidos en el Hospital de pediatría de CMN Siglo XXI en el periodo de enero de 2013 a junio de 2023?

¿Cuál es el esquema terapéutico empleado en menores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple atendidos en el Hospital de pediatría de CMN Siglo XXI en el periodo de enero de 2013 a junio de 2023?

1.5. JUSTIFICACION

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria, según el consenso de LACTRIMS la cual puede presentarse en menores de 18 años (promedio 10-16 años) observándose una prevalencia del 3-10%, siendo más frecuente en el sexo masculino. En relación con el tipo de esclerosis múltiple la variedad remitente-recurrente es la de mayor prevalencia.

Actualmente la información sobre esta patología e estudios realizados en población adulta debido a su alta incidencia por lo que la información que se conoce hasta este momento en población pediátrica corresponde al análisis de reportes de casos con lo que se ha podido caracterizar la forma de presentación así como la respuesta a múltiples esquemas terapéuticos utilizados determinados por el reporte de efectos adversos ante fármacos de primera y segunda elección utilizados en adultos, siendo empleados aquellos más inocuos y con mejor respuesta; cabe mencionar que hasta este momento no existe un algoritmo unificado para el tratamiento.

El último estudio reportado en nuestra población es el realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Neurología en un periodo de 1994-2005 encontrándose una muestra de 10 pacientes, relación M:H de 9:1, rango de edad de presentación 2-15 años, siendo las principales manifestaciones clínicas cefalea, alteraciones visuales, parálisis del VI nervio craneal y hemiparesia corporal. Los estudios de neurofisiología reportaron: potenciales visuales evocados alterados en 100% de los casos, PEATC con prolongación en las latencias de las ondas en el 40% de los casos y PESS con prolongación de las latencias a corteza en el 80 % de los casos. La resonancia magnética de cráneo evidencio lesiones desmielinizantes supratentoriales e infratentoriales. Todos los pacientes presentaron recaída caracterizadas por hemiparesia corporal (8/10), seguida de alteraciones de pares craneales (5/10), alteraciones visuales (4/10), síndrome cerebeloso (2/10), paraparesia flácida (2/10).

Por lo anterior es relevante caracterizar a los pacientes pediátricos diagnosticados con esclerosis múltiple lo que nos permitirá identificar la presencia de factores de riesgo, curso clínico de la enfermedad, hallazgos en estudios de neuroimagen y

esquemas farmacológicos a los cuales se tiene acceso en nuestro país y se han reportado con menores riesgos. Esto con la finalidad de modificar la evolución clínica y limitar la enfermedad la cual se relaciona con secuelas asociadas a incapacidad neurológica, estancia intrahospitalaria prolongada y calidad de vida inadecuada.

1.6. HIPÓTESIS

H1: La variante clínica de esclerosis múltiple más frecuente en menores de 18 años en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI es remitente-recurrente con una edad diagnóstica de 12-15 años, siendo la sintomatología debutante alteración motora o visual, correlacionándose en la mayoría de los casos con lesiones hiperintensas en ponderación T1 en RMN de encéfalo con gadolinio así como PEV con disminución de la latencia; presentando adecuada respuesta a uso de esteroide sistémico durante el brote y manteniéndose con menor riesgo de recaída mediante el uso de interferón B 1 a /1 b.

1.7. OBJETIVOS

1.7.1. OBJETIVOS GENERALES

- Describir los hallazgos clínicos en menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el hospital de pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023
- Describir el esquema terapéutico empleado en menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023

1.7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la edad y sexo de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.
- Describir el número de brotes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.

- Describir las características clínicas durante el brote en menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.
- Describir el tipo evolutivo de Esclerosis Múltiple en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.
- Describir los hallazgos en resonancia magnética al diagnóstico en pacientes menores de 18 años con Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.

1.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el hospital de pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO

Descriptivo.

2.2 TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

2.3 PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Descripción clínica y terapéutica en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero de 2013 a junio de 2023.

2.4 LUGAR DE ESTUDIO

Hospital de pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

2.5 UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad desmielinizante valorados por el servicio de neurología pediátrica del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023.

2.6 POBLACIÓN

Pacientes de ambos sexos menores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de enero 2013 a junio 2023 que cuenten con expediente clínico completo.

2.7 TIPO DE MUESTREO

Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años que acudieron a la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Pediatría de CMN SXXI y que se encuentran integrados en la base de datos del servicio, la probabilidad que tiene la población de estudio de ser seleccionado no es conocida por lo que el muestreo se determina no probabilístico, por conveniencia.

2.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y mujer.	Sexo del paciente: 1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Edad cumplida al momento del diagnóstico en pacientes menores a 18 años.	Cuantitativa	Especificar años y meses cumplidos al diagnóstico

Antecedentes heredo-familiares de esclerosis múltiple	Los antecedentes médicos familiares se definen como el registro de las enfermedades en los integrantes de una familia. Los miembros de su familia pueden compartir genes, hábitos y entornos que pueden afectar su riesgo.	Antecedente de familiares con diagnóstico de esclerosis múltiple	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Brote / recaída	Episodio de alteraciones neurológicas sugestivas de esclerosis múltiple con duración > 24h. Debe existir mínimo 30 días de diferencia respecto a recaída previa.	Número de episodios de alteraciones neurológicas en pacientes con esclerosis múltiple con duración > 24h con una diferencia mínima de 30 días respecto a recaída previa	Cuantitativa continua	Número de brotes: 1, 2, 3, 4, etc.
Remisión	Periodo de tiempo sin presencia de síntomas o signos neurológicos en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple	Periodo de tiempo sin presencia de síntomas o signos neurológicos en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple medida en meses.	Cuantitativa continua	Número de meses en remisión: 1, 2, 3, 4, etc.

La esclerosis múltiple se clasifica de acuerdo a su evolución clínica de la siguiente manera:

1. Síndrome clínico aislado
2. Remitente recurrente
3. Secundariamente progresiva
4. Progresiva primaria
5. Progresiva recidivante

Los tipos evolutivos de EM se definen como:

1. Síndrome clínico aislado: Primer síntoma neurológico sugestivo de esclerosis múltiple con una duración mínima de 24 horas
2. Remitente recurrente: EM cuya presentación se caracteriza por alteraciones neurológicas con duración > 24 horas que aparecen durante un período de tiempo (días, semanas o incluso meses) y luego mejoran parcial o totalmente
3. Secundariamente progresiva: EM inicial remitente recurrente, seguido de progresión no relacionada con los brotes. Pueden existir brotes superpuestos.
4. Progresiva primaria: EM caracterizada por progresión de la enfermedad desde el inicio, con

Cualitativa nominal

1. Síndrome clínico aislado
2. Remitente recurrente
3. Secundariamente progresiva
4. Progresiva primaria
5. Progresiva recidivante

estabilizaciones

ocasionales y

mejorías menores

temporales.

5. Progresiva

recidivante: EM

progresiva desde el

inicio con brotes

durante su evolución

posterior

<p>Evaluación no lineal de la progresión de EM, con un puntaje entre 0 y 10; donde la normalidad neurológica es 0 y la muerte relacionada a EM es 10. Se basa en los siguientes rubros:</p> <p>Sistema piramidal, cerebelo, tronco encefálico, sensibilidad, sistema digestivo, sistema urinario, área visual y funciones mentales.</p>	<p>Escala que evalúa la progresión y discapacidad de la EM:</p> <p>1,0- Ausencia de discapacidad, signos mínimos en sistema funcional.</p> <p>1,5- Ausencia de discapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional.</p> <p>2,0- Discapacidad mínima en un sistema funcional.</p> <p>2,5- Discapacidad leve en un sistema funcional o discapacidad mínima en dos sistemas funcionales.</p> <p>3,0- Discapacidad moderada en un sistema funcional, o discapacidad leve en tres o cuatro sistemas funcionales. Ausencia de dificultad para caminar.</p> <p>3,5- Discapacidad moderada en un sistema funcional y discapacidad por encima de la mínima en varios. Ausencia de dificultad para caminar.</p> <p>4,0- Discapacidad significativa, pero autosuficiencia en torno a las</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>1, 1.5, 2, 2.5, 3,3.5, 4, 4.5... 10.</p>
---	---	------------------------------	---

12 horas diarias. Capacidad de caminar sin ayuda y sin descansar 500 metros.

4,5- Discapacidad significativa, pero independencia durante la mayor parte del día. Capacidad de trabajar una jornada completa, con algunas limitaciones para ciertas actividades o necesidad de una ayuda mínima. Capacidad de caminar sin ayuda ni descanso una distancia de 300 metros.

5,0- Discapacidad suficientemente severa como para impedir las actividades diarias y el trabajo de una jornada completa sin modificaciones. Capacidad de caminar sin ayuda ni descanso 200 metros.

5,5- Discapacidad lo suficientemente severa para impedir las actividades diarias. Capacidad de caminar sin ayuda ni descanso 100 metros.

6,0- Necesidad de algún tipo de apoyo para caminar 100 metros, con o sin descanso.

6,5- Necesidad de dos tipos de apoyos para caminar –dos bastones, andador...- unos 20 metros sin descansar.

7,0- Incapacidad de caminar más de unos 5 metros, incluso con ayuda. Esencialmente limitado a moverse en silla de ruedas, aunque hay capacidad de moverla uno mismo y se transfiere sin ayuda. Activo en la silla de ruedas durante 12 horas al día.

7,5- Incapacidad de dar más de unos pocos pasos. Limitación a la silla de ruedas y con apoyo para transferencia. Capacidad para mover la silla, pero no todo el día si la silla es convencional y carece de motor.

8,0- Esencialmente confinado en cama o silla de ruedas movida por otra persona. Capacidad de pasar gran parte del día fuera de la cama, con mantenimiento de muchas funciones de autocuidado. El uso efectivo de los brazos es habitual.

8,5- Esencialmente confinado en la cama la mayor parte del

	<p>día. Capacidad de emplear los brazos y mantenimiento de algunas funciones de autocuidado.</p> <p>9,0- Confinado en cama y totalmente dependiente. Capacidad para comunicarse y comer.</p> <p>9,5- Confinado en cama y totalmente dependiente. Incapacidad para comunicarse de forma efectiva y de tragar.</p> <p>10- Muerte por EM</p>	
<p>Hallazgos en LCR de pacientes con diagnóstico de EM</p>	<p>LCR con evidencia de pleocitosis a expensas de polimorfonucleares, aumento de síntesis intratecal de IgM, presencia de anticuerpos contra la proteína básica de mielina y concentraciones altas de IL1 7.</p> <p>LCR recabado mediante punción lumbar durante el primer evento clínico de alteración neurológica sugestiva de esclerosis múltiple con evidencia de pleocitosis a expensas de polimorfonucleares, aumento de síntesis intratecal de IgM, presencia de anticuerpos contra la proteína básica de mielina y concentraciones altas de IL1 7.</p>	<p>Cualitativa nominal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pleocitosis a expensas de polimorfonucleares 2. Hiperproteorraquia: aumento de síntesis intratecal de IgM 3. Presencia de anticuerpos contra la proteína básica de mielina. 4. Concentraciones altas de IL 17

Presencia de BOC en LCR de pacientes con diagnóstico de EM	Las BOC en LCR se definen como inmunoglobulinas IgM producidas por linfocitos B, presentes en más del 95 % de los pacientes con diagnóstico de EM	Presencia de BOC en el LCR recabado mediante punción lumbar de pacientes con diagnóstico de EM	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Lesiones periventriculares de SNC en RMN de encéfalo	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) que contactan con los ventrículos laterales o más raramente con el tercer ventrículo. Las lesiones infratentoriales que contactan con la superficie del cuarto ventrículo no se consideran periventriculares.	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) de pacientes con diagnóstico de EM que contactan con los ventrículos laterales o más raramente con el tercer ventrículo. Las lesiones infratentoriales que contactan con la superficie del cuarto ventrículo no se consideran periventriculares.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Lesiones corticales-yuxtacorticales de SNC en RMN de encéfalo	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) situadas en la sustancia gris cortical y/o sustancia blanca yuxtacortical (fibras en U)	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) de pacientes con diagnóstico de EM situadas en la sustancia gris cortical y/o sustancia blanca yuxtacortical (fibras en U)	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No

Lesiones infratentoriales de SNC en RMN de encéfalo	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) situadas en cerebelo, mesencéfalo, protuberancia o bulbo raquídeo. Debido a los frecuentes artefactos existentes en la fosa posterior se requiere que estas lesiones se identifiquen tanto en el eco corto como en el largo de las secuencias T2.	Lesiones evidenciadas en RMN de encéfalo (Secuencia T2) de pacientes con diagnóstico de EM situadas en cerebelo, mesencéfalo, protuberancia o bulbo raquídeo. Debido a los frecuentes artefactos existentes en la fosa posterior se requiere que estas lesiones se identifiquen tanto en el eco corto como en el largo de las secuencias T2.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Lesiones de médula espinal en RMN de neuroeje	Lesiones de médula espinal evidenciadas en RMN de neuroeje (Secuencia T2) con las siguientes características: hiperintensas en secuencias ponderadas en T2, tener más de 3 mm de diámetro, pero con una extensión craneocaudal inferior a dos cuerpos vertebrales, no producir tumefacción importante de la médula espinal.	Lesiones de médula espinal evidenciadas en RMN de neuroeje (Secuencia T2) de pacientes con diagnóstico de EM las cuales cumplen las siguientes características: hiperintensas en secuencias ponderadas en T2, tener más de 3 mm de diámetro, pero con una extensión craneocaudal inferior a dos cuerpos vertebrales, no producir tumefacción importante de la médula espinal.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Potenciales evocados visuales	Respuesta eléctrica generada por las células del córtex occipital ante un estímulo de la vía visual.	PEV con hallazgos anormales en paciente con EM tales como daño axonal y daño desmielinizante.	Cualitativa nominal	1. Normal 2. Daño axonal 3. Daño desmielinizante

Potenciales somatosensitivos	Potenciales originados por la transmisión del impulso a lo largo de la vía somestésica y por la descarga de grupos neuronales en núcleos de relevo y en la corteza cerebral.	PESS con hallazgos anormales en paciente con EM tales como retardo en la conducción.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> Normal Retardo en la conducción
Potenciales auditivos de tronco cerebral	Respuestas de origen cerebral a la estimulación auditiva.	PEACT con hallazgos anormales en paciente con EM tales como disfunción de la vía auditiva.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> Normal Disfunción
Tratamiento de evento agudo	Fármacos empleados con la finalidad de acelerar la recuperación clínica de la enfermedad	Fármacos empleados con la finalidad de acelerar la recuperación clínica en pacientes con síndrome clínico aislado o recaída con sintomatología neurológica con duración >24 horas	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> Si No
Terapia modificadora de la enfermedad	Fármacos empleados con la finalidad de modificar el curso de la enfermedad	Fármacos empleados con la finalidad de modificar el curso de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> IFN β-1a Acetato de glatiramero Rituximab/Natalizumab Fingolimod

Terapia modificadora de la enfermedad con Rituximab	Uso de anticuerpo monoclonal (Rituximab) como terapia modificadora de la enfermedad	Uso de anticuerpo monoclonal (Rituximab) como terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de EM.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mensual 2. Semestral 3. Anual
Terapia modificadora de la enfermedad con Fingolimod	Uso de Fingolimod como terapia modificadora de la enfermedad	Uso de Fingolimod como terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de EM.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.Si 2.No

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron a los pacientes menores de 18 años diagnosticados con Esclerosis múltiple en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI en el periodo de enero de 2013 a junio de 2023.

Se revisaron en el archivo clínico y en los expedientes electrónicos cada uno de los pacientes identificados para recabar o corroborar la información correspondiente a las variables de estudio (sexo, edad, antecedentes heredofamiliares de esclerosis múltiple, número de recaídas, tiempo de remisión, tipo evolutivo de esclerosis múltiple, hallazgos en LCR, presencia de BOC en LCR, hallazgos en RMN de encéfalo y neuroeje (lesiones periventriculares, corticales-yuxtacorticales, infratentoriales, médula espinal), hallazgos en estudio de neurofisiología (PEV,

PEACT, PESS), tratamiento del evento agudo y uso de terapia modificadora de la enfermedad (uso de interferón β -1a, acetato de glatiramer, rituximab/natalizumab y fingolimod), dichos datos se reunieron en una hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Se diseñó una hoja de cálculo (Excel) con las variables de estudio en la cual se procedió a capturar los datos previamente recabados.

Posteriormente se realizó el análisis descriptivo por medio del cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo, así como cálculo de medidas de tendencia central para las variables cuantitativas.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

4. RECURSOS

4.1 RECURSOS HUMANOS.

Investigador: Karol Lizbeth Hidalgo Jaramillo

Actividad: Revisión bibliográfica, recolección de datos, análisis de resultados, realización de informe final.

Número de horas por semana: 6 horas

- Investigador: Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl

Actividad: Asesor temático/ metodológico

Número de horas por semana: 4 horas

4.2 RECURSOS MATERIALES.

Hojas blancas, libreta, post-it, bolígrafos, lápices, marcadores de texto, computadora, imprenta, material médico para exploración neurológica, valoración neurológica, estudios de laboratorio, estudios de neuroimagen y estudios de neurofisiología.

4.3. RECURSOS FINANCIEROS.

Serán cubiertos por los investigadores.

5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se apega a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki en 1964 y su modificación en Hong Kong en 1989. Fue enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 58ª Asamblea General realizada en Seúl, Corea en octubre del año 2009, que corresponde al apartado II, Investigación Biomédica en terapéutica con humanos (Investigación Biomédica no Clínica). Así como los lineamientos nacionales en materia de investigación estipulados en el artículo 17 del reglamento de la ley General de Salud. Así como el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social. Institucional en materia de investigación.

Se apega a la ley general de salud y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social: artículo 3, que indica en los términos de esta ley en materia de salubridad general: fracción I, la organización, control y vigilancia de presencia de servicios y de establecimientos de salud a los que se refiere el artículo 34 fracciones I, II, IV de ésta ley, fracción VII: La organización, coordinación y vigilancia del ejercicio de las actividades profesionales, técnicas y auxiliares para la salud Fracción IX, la coordinación de la investigación para la salud y el control de ésta en los seres humanos fracción XXVI (artículo 100 fracción V solo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias correspondientes fracción IV de la ley general de salud.

Riesgo de la investigación

Acorde a lo establecido por el Artículo 17, Título II Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de los Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos, se considera un estudio sin riesgo, pues se realizará la recolección de datos obtenidos de los expedientes de cada paciente.

El protocolo se sometió para su aprobación por el Comité Local de Investigación (CLIES) del Instituto Mexicano del Seguro Social con sede en Hospital de pediatría de CMN Siglo XXI.

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos del estudio se mantendrán en anonimato de acuerdo con lo que dictan las buenas prácticas clínicas regidas por aspectos éticos. Sólo el personal autorizado y que participe en el proyecto tendrá acceso a los datos durante la captura y procesamiento de la información. En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como, codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2023” Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicadas.

Los resultados en pondrán a disposición de la institución como elementos de evidencia frecuencia, manifestaciones clínicas y terapéutica de EM para los fines que la institución considere necesarios y serán resguardados por al menos 5 años por el investigador titular (Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl) en disco duro a disposición de la institución.

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la

Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.

6.RESULTADOS

El servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” en el periodo comprendido entre enero 2013 a junio 2023 se diagnosticaron 34 pacientes con Esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios de Mc Donald 2017. De la muestra obtenida se encontró una población conformada por 17 (50%) mujeres y 17 (50%) hombres. Gráfico1. Se decidió agrupar a los pacientes en grupo etáreo encontrando que el 2.94 %(n=1) correspondieron a pacientes en edad preescolar (3-5 años), 23.52% (n=8) escolar (6-11 años) y 73.52% (n=25) adolescentes (12-18 años). **Gráfico 2.**

Gráfico 1. Frecuencia por sexo de diagnóstico de EM en pacientes < 18 años

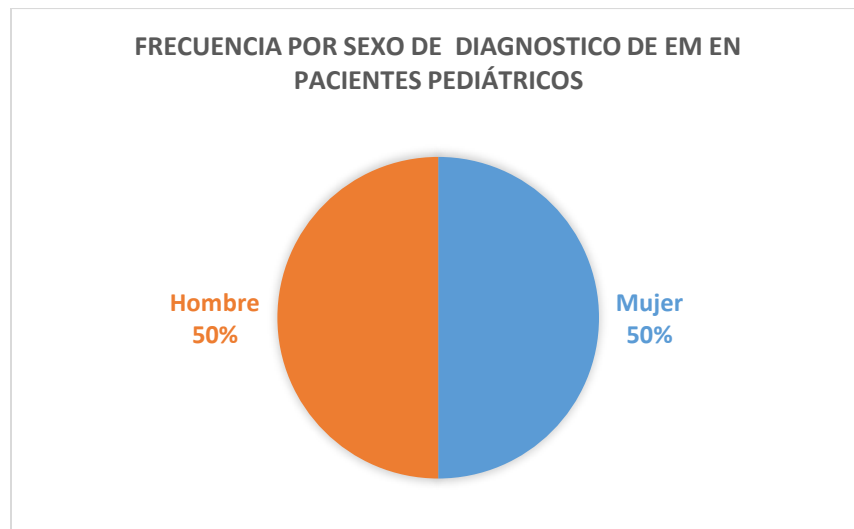
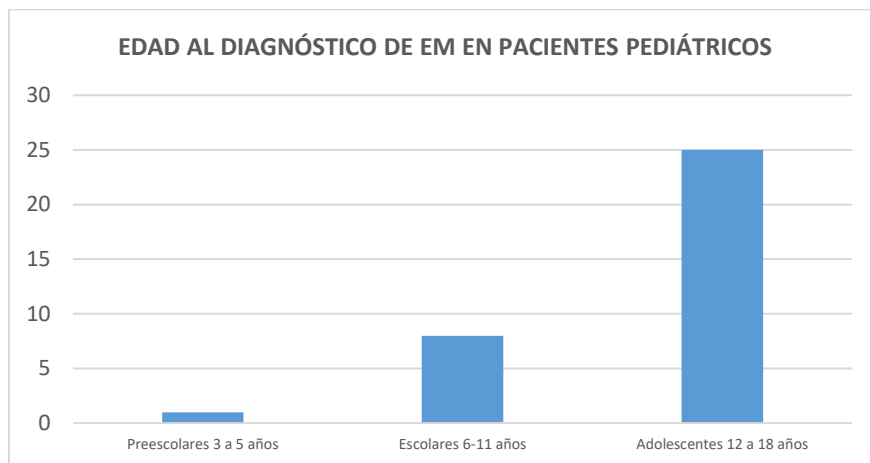


Gráfico 2. Edad al diagnóstico de EM en pacientes < 18 años



La distribución con respecto a las comorbilidades asociadas a EM se encontró la siguiente frecuencia: neurológicas 41.18 % (n=14), psiquiátricas 29.41% (n=10), gastrointestinales 29.41% (n=10), endocrinológicas 11.76% (n=4), inmunológicas 2.94% (n=1) y dermatológicas 2.94% (n=1).

Los factores de riesgo asociados a esclerosis múltiple se dividen en ambientales (infecciosos, exposición al humo de tabaco, hipovitaminosis) y genéticos, en nuestra población se observó que el 29.41 % (n=10) de los pacientes presentan niveles séricos de 15 OH Vitamina D alterados siendo en el 26.47% (n=9) de la población deficientes < 19 ng/ml e insuficientes 20-29 ng/ml en el 2.94% (n=1) de los casos. A su vez se demostró que el 5.88% (n=2) de los pacientes cuentan con antecedente hereditario de esclerosis múltiple en familiares de primer y segundo orden. No se encontraron factores de riesgo infecciosos ni exposición al humo de tabaco.

Tabla 8.

Tabla 8. Características epidemiológicas de población pediátrica con EM

Características epidemiológicas de población pediátrica con EM (N=34)		
Características	n	%
Edad al diagnóstico		
Preescolares 3 a 5 años	1	2.94
Escolares 6-11 años	8	23.53
Adolescentes 12 a 18 años	25	73.53
Frecuencia acumulada	34	100.00
Comorbilidades		
Neurológicas		
EMDA	3	8.82
Epilepsia	3	8.82
TDAH	2	5.88
Discapacidad intelectual	3	8.82
Cefalea: Migraña	1	2.94
Cefalea: Tensional	1	2.94
Neuralgia V	1	2.94
Frecuencia acumulada	14	41.18
Psiquiátricas		
Trastorno alimenticio	1	2.94
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	9	26.47
Frecuencia acumulada	10	29.41
Gastrointestinales		
Hepatitis autoinmune	1	2.94
Hipovitaminosis (Vitamina D)	10	29.41

Frecuencia acumulada	11	32.35
Endocrinológicas		
Hiperprolactinemia	2	5.88
Hipotiroidismo	1	2.94
Dislipidemia	1	2.94
Frecuencia acumulada	4	11.76
Otras		
Inmunológica		
Asma	1	2.94
Dermatológicas		
Vitiligo	1	2.94
Traumáticas		
TCE	1	2.94
Tóxicos		
Ingesta de marihuana	1	2.94
Frecuencia acumulada	4	11.76
Ninguno	11	32.35
Factores de riesgo		
Ambientales		
1. Infecciones	0	0.00
2. Exposición a humo de tabaco	0	0.00
3. Hipovitaminosis (15-OH Vitamina D)	10	29.41
Deficiencia < 19 ng/ml	9	26.47
Insuficiencia 20-29 ng/ml	1	2.94
Frecuencia acumulada	20	58.82
Genéticos		
Padres con diagnóstico de EM	1	2.94
Hermanos con diagnóstico de EM	0	0.00
Otros familiares con diagnóstico de EM	1	2.94
Frecuencia acumulada	2	5.88

El tipo más frecuente de EM diagnosticada en nuestra población fue remitente-recurrente en un 94.12% (n=32) seguido de primariamente progresiva en un 5.88% (n=2). Tabla 9.

Tabla 9. Frecuencia según la clasificación clínica de EM en pacientes con EM en edad pediátrica

Frecuencia según la clasificación clínica de EM en pacientes con EM en edad pediátrica (N=34)		
Clasificación de EM	n	%
Síndrome clínicamente aislado	0	0
Remitente recurrente	32	94.12
Secundariamente progresiva	0	0
Primariamente progresiva	2	5.88
Progresiva recidivante	0	0
Frecuencia acumulada	34	100

En relación con las características clínicas de nuestra población se observó como manifestación clínica más frecuente al diagnóstico sintomatología motora en un 20.59% (n=7) seguido de alteraciones visuales 14.71% (n=5) y sintomatología mixta (motora-disautonómica) 55.88% (n=19), sin presentarse síntomas autonómicos y psiquiátricos en el momento del diagnóstico, sin embargo, en las manifestaciones clínicas durante los brotes se agregan síntomas autonómicos y psiquiátricos, como lo podemos observar en la tabla 10.

Agregado a lo anterior, uno factores determinantes del grado de discapacidad a largo plazo es el número de brotes que presentan los pacientes durante la historia natural, en nuestro estudio se observó la siguiente frecuencia: 3-4 brotes en el 41.18% (n=14), <2 brotes en el 29.41% (n=10), 5-6 brotes en el 17.65% (n=6), siendo únicamente el 5.88% (n=4) de la población con reporte de >9 brotes. Tabla 10.

Tabla 10. Evolución clínica de pacientes con EM en edad pediátrica

Evolución clínica de pacientes con EM en edad pediátrica (N=34)					
Descriptor	n	%	Descriptor	n	%
Manifestaciones clínicas al diagnóstico			Manifestaciones clínicas en brotes subsecuentes		
Motor	7	20.59	Motor	30	88.24
Visual	5	14.71	Visual	25	73.53
Sensitivo	3	8.82	Sensitivo	20	58.82
Autonómico	0	0	Autonómico	17	50
Psiquiátrico	0	0	Psiquiátrico	2	5.88
Mixto	19	55.88	Número de brotes		
Motor- visual	4	11.76			
Visual-autonómica	1	2.94	≤2 brotes	10	29.41
Motor- sensitivo	4	11.76	3-4 brotes	14	41.18
Motor- autonómico	5	14.71	5-6 brotes	6	17.65
Motor-visual-autonómico	2	5.88	7-8 brotes	2	5.88
Motor-visual-sensitivo	2	5.88	≥9 brotes	2	5.88
Motor-autonómico - psiquiátrico	1	2.94			
Frecuencia acumulada	34	100.00	Frecuencia acumulada	34	100

Otros de los valores determinantes de la evolución y la respuesta al tratamiento es el puntaje de EDSS, por tal motivo se decidió describir el puntaje de la escala de discapacidad inicial con la siguiente distribución: deambulación 0 puntos 55.88% (n=19), funcional 3-3,5 puntos 52.94% (n=18), nivel de deambulación normal 88.24 % (n=30). El puntaje más alto de EDSS durante la evolución se distribuyó de la siguiente manera Sin embargo, es relevante comentar el puntaje más alto de EDSS deambulación 4-4.5, 41.18% (n=14); funcional 8-8.5, 5.88% (n=2) y nivel de deambulación dañado 11.76% (n=4).

Por lo contrario, el EDSS actual se observó de la siguiente manera: deambulación 0 puntos 91.18% (n=31), funcional 0 puntos 47.06% (n=16), nivel de deambulación normal 91.18 % (n=31). No obstante, el puntaje más alto de EDSS reportado fue: deambulación 9-9,5 puntos 2.94% (n=1), funcional 8-8.5 puntos 2.94% (n=1) y nivel de deambulación dañado 8.82% (n=3). Tabla 11.

Tabla 11. Puntaje de EDSS al diagnóstico y revaloración en pacientes con EM en edad pediátrica

Puntaje de EDSS al diagnóstico y revaloración en pacientes con EM en edad pediátrica (N=34)					
EDSS inicial			EDSS revaloración		
Descriptor	n	%	Descriptor	n	%
Deambulación			Deambulación		
0 puntos	19	55.88	0 puntos	31	91.18
1-1.5 puntos	1	2.94	1-1.5 puntos	1	2.94
2-2.5 puntos	0	0	2-2.5 puntos	0	0
3-3.5 puntos	0	0	3-3.5 puntos	0	0
4-4.5 puntos	14	41.18	4-4.5 puntos	1	2.94
5-5.5 puntos	0	0	5-5.5 puntos	0	0
6-6.5 puntos	0	0	6-6.5 puntos	0	0
7-7.5 puntos	0	0	7-7.5 puntos	0	0
8-8.5 puntos	0	0	8-8.5 puntos	0	0
9-9.5 puntos	0	0	9-9.5 puntos	1	2.94
10 puntos	0	0	10 puntos	0	0
Frecuencia acumulada	34	100.00	Frecuencia acumulada	34	100.00
Funcional			Funcional		
0 puntos	0	0	0 puntos	16	47.06
1-1.5 puntos	6	17.65	1-1.5 puntos	8	23.53
2-2.5 puntos	3	8.82	2-2.5 puntos	2	5.88
3-3.5 puntos	18	52.94	3-3.5 puntos	6	17.65
4-4.5 puntos	3	8.82	4-4.5 puntos	1	2.94
5-5.5 puntos	1	2.94	5-5.5 puntos	0	0
6-6.5 puntos	1	2.94	6-6.5 puntos	0	0

7-7.5 puntos	0	0	7-7.5 puntos	0	0
8-8.5 puntos	2	5.88	8-8.5 puntos	1	2.94
9-9.5 puntos	0	0	9-9.5 puntos	0	0
10puntos	0	0	10puntos	0	0
Frecuencia acumulada	34	100.00	Frecuencia acumulada	34	100.00
Nivel de deambulaci3n			Nivel de deambulaci3n		
Normal	30	88.24	Normal	31	91.18
Dañado	4	11.76	Dañado	3	8.82
Frecuencia acumulada	34.00	100.00	Frecuencia acumulada	34.00	100.00

Dado que existen estudios complementarios para apoyo diagn3stico como presencia de BOC en LCR y RMN de enc3falo con lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en regi3n cortical- yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal se encontraron los siguientes datos en nuestra poblaci3n:

- Determinaci3n de BOC en LCR: Presentes en el 44.12% (n=15). Ausentes: en el 2.94% (n=1), No especificado: 12.94% (n=18). Tabla 2.
- Evidencia de lesiones caracteristicas de EM por RMN de enc3falo y neuroeje:
 - A) Estudio inicial: Lesiones corticales-yuxtacorticales 31 casos (91.18%). Lesiones periventriculares 26 casos (76.47%). Lesiones infratentoriales 23 casos (67.65%). Lesiones en m3dula espinal: 9 casos (26,47%). De igual modo fue posible determinar el n3mero sitios lesionados al momento del diagn3stico encontr3ndose los siguientes datos: 1 sitio, 11.76% (n=4). 2 sitios 20.59% (n=7). 3 sitios, 35.29% (n=12), 4 sitios, 26.47% (n=8). Cabe mencionar los casos con reporte de lesiones en < 2 sitios caracteristicos se asociaron a BOC presentes en LCR.
 - B) Estudio actual: Lesiones corticales-yuxtacorticales 97.06% (n=33). Lesiones periventriculares, 94.12% (n=32). Lesiones infratentoriales 88.24% (n=30). Lesiones en m3dula espinal: 47.06% (n=16). Tabla 12.

A su vez dentro de los estudios complementarios a realizarse en pacientes con diagn3stico de EM fue posible realizar PEV, PEACT y PESS encontr3ndose los siguientes hallazgos:

- PEV: Normal 2.94% (n=1). Daño axonal 11.76% (n=4). Daño desmielinizante 19 casos, 55.88% (n=19). No especificado 29.41% (n=10).

- PESS: Normal 17.65% (n=6). Retardo en la conducción 44.12% (n=15). No especificado 38.24% (n=13).
- PEACT: Normal 41.18% (n=14). Disfunción 20.59% (n=7). No especificado 38.24% (n=13) Tabla 12

Tabla 12. Hallazgos en estudios de gabinete complementarios para diagnóstico de EM en pacientes < 18 años.

Hallazgos en estudios de gabinete en pacientes de EM (N=34)			
Estudio de neuroimagen	Hallazgos	n	%
Resonancia magnética al diagnóstico de EM			
1	Lesiones corticales - yuxtacorticales	31	91.18
2	Lesiones periventriculares	26	76.47
3	Lesiones infratentoriales	23	67.65
4	Lesiones de ME	9	26.47
Resonancia magnética control			
1	Lesiones corticales - yuxtacorticales	33	97.06
2	Lesiones periventriculares	32	94.12
3	Lesiones infratentoriales	30	88.24
4	Lesiones de ME	16	47.06
Numero de sitios lesionados al momento del diagnostico			
1	Ninguno	3	8.82
2	1 Sitio	4	11.76
3	2 Sitios	7	20.59
4	3 Sitios	12	35.29
5	4 Sitios	8	23.53
Estudios de neurofisiología			
Potenciales visuales evocados			
1	Normal	1	2.94
2	Daño axonal	4	11.76
3	Daño desmielinizante	19	55.88
4	No especificado	10	29.41
Frecuencia acumulada		34	99.99
Potenciales somatosensoriales			
1	Normal	6	17.65
2	Retardo en la conducción	15	44.12
3	No especificado	13	38.24
Frecuencia acumulada		34	100
Potenciales auditivos de tallo cerebral			
1	Normal	14	41.18
2	Disfunción	7	20.59
3	No especificado	13	38.24
Frecuencia acumulada		34	100

Por consecuente también fue posible determinar las características de la terapéutica empleada en pacientes pediátricos con diagnóstico de EM encontrándose lo siguiente:

El 100% de la población recibió tratamiento con esteroide intravenoso 30 mg/kg/día durante el evento agudo (Brote).

El fármaco modificador de la enfermedad usado con mayor frecuencia fue el INF 1b en un 88.24 % (n=30), seguido del uso de anticuerpos monoclonales Anti CD20 en el 5.88 % (n=2). Por el contrario, los él acetato de glatiramero no fue de elección para la terapia inicial.

Actualmente los fármacos utilizados como terapia modificadora de la enfermedad se distribuyen de la siguiente manera: INF 1b 55.88% (n=18), Rituximab 8.82% (n=3), Natalizumab 8.82% (n=3), Fingolimod 5.88% n=2), Otros 5.88% (n=2). Se encontró que el 14.71% de los pacientes se encuentran con biterapia a base de Rituximab-INF 1b 14.71%, En los pacientes reportados con uso de anticuerpo monoclonal anti CD20 se reportó esquema de aplicación mensual en el 36.36 % y semestral en el 63.64%.

A su vez fue posible determinar el número de fármacos modificadores de la enfermedad utilizados durante la historia natural de EM en nuestros pacientes encontrándose: Uso de 1 fármaco en el 61.76%, uso de 2 fármacos en el 29.41% y uso >3 fármacos en el 8.82%. Tabla 13.

Tabla 13. Características de la terapéutica empleada en pacientes con EM

Características de la terapéutica empleada en pacientes con EM (N=34)			
Terapia		n	%
Tratamiento de evento agudo			
1	Si	34	100
2	No	0	0
Terapia modificadora de la enfermedad inicial			
1	IFN β-1a	30	88.24
2	Acetato de glatiramero	0	0
3	Rituximab/Natalizumab	2	5.88
4	Fingolimod	1	2.94
5	Otros	1	2.94

Frecuencia acumulada		34	100
Terapia modificadora de la enfermedad actual			
1	IFN β -1a	19	55.88
2	Acetato de glatiramero	0	0
3	Rituximab	3	8.82
4	Natalizumab	3	8.82
5	Fingolimod	2	5.88
6	Rituximab/INF 1b	5	14.71
7	Otros	2	5.88
Terapia modificadora de la enfermedad con anticuerpo monoclonal			
1	Rituximab	3	8.82
2	Natalizumab	3	8.82
3	Rituximab/INF1b	5	14.71
Frecuencia acumulada		11	32.35
Terapia modificadora de la enfermedad con anticuerpo monoclonal			
1	Mensual	4	36.36
2	Semestral	7	63.64
3	Anual	0	0
Terapia modificadora de la enfermedad con modulador del receptor de esfingosina 1-fostato			
1	Si	2	5.88
2	No	32	94.12
Frecuencia acumulada		34	100
Número de fármacos modificadores de la enfermedad utilizados			
1	1 fármaco	21	61.76
2	2 fármacos	10	29.41
3	3 fármacos	2	5.88
4	4 fármacos	1	2.94

7. DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple ha tomado un papel importante en la población pediátrica por la incidencia y prevalencia presentada, este trabajo se realizó con la finalidad de describir las manifestaciones clínicas y los esquemas terapéuticos utilizados en nuestro centro de atención, ya que, son limitados los fármacos modificadores de la enfermedad autorizados para pacientes en edad pediátrica, por otro lado, la información relacionada con este padecimiento y niños es muy limitada.

El único estudio realizado en población pediátrica mexicana con diagnóstico de esclerosis múltiple fue el realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por el dr Lyncet, et al, titulado *Esclerosis múltiple en pediatría del Dr. David Lyncet Mejorado, et al.* realizado en el periodo de 1994-2005 en el *Hospital Infantil Federico Gómez (HIMFG)*, donde se consideró una población de 10 pacientes con una relación H:M 1:9, edad de diagnóstico 4-16 años con promedio de 11.3 años en comparación con nuestro estudio con una población total de 34 pacientes, relación H:M 1:1, edad diagnóstico 4 -18 años, concordando con los datos del estudio citado, excepto por la proporción entre sexos, atribuido al número de pacientes que se incluyeron en nuestro estudio, acercándose a la proporción reportada en edad adulta.

Se han determinado factores de riesgo asociados a EM siendo los más asociados: Factores de riesgo ambientales: infecciones por VEB, CMV, VHS, exposición al humo de tabaco, hipovitaminosis (15-OH Vitamina D), alcoholismo, consumo excesivo de cafeína, etc. Factores de riesgos genéticos: recurrencia en gemelos monocigóticos, mutaciones del cromosoma 6, HLA DRB1 *15:01. En nuestros pacientes el factor de riesgo principal documentado, fue la hipovitaminosis (15-OH Vitamina D) encontrándose en un tercio de los paciente, la importancia de los niveles de vitamina D en la población con esclerosis múltiple es que, en trabajos reportados por la Clinica Mayo, se ha demostrado que mantener niveles normales reduce el riesgo de padecer esclerosis múltiple, el tomar suplementos de vitamina D se considera una forma de modificar el riesgo de tener la enfermedad y en aquellas que ya tienen el diagnóstico pueden tener síntomas menos graves, mejorando el pronóstico de la enfermedad.

Otro factor a tomar en cuenta es la carga genética relacionada con la herencia, sin embargo en nuestra población solo dos pacientes tuvieron antecedente de familiares de primer y segundo grado con EM, ninguno de ellos con relación a gemelos.

La comorbilidad entendida como la condición clínica adicional distinta que haya existido o que pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente que tiene esclerosis múltiple,¹⁸ esta tiene un impacto elevado en la evolución de la enfermedad. Se ha documentado que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple son de tipo psiquiátrico, alrededor del 25%, las condiciones autoinmunitarias alrededor del 6%, es importante mencionar que la presencia de comorbilidades también dependen de factores socioculturales, las condiciones asociadas a la esclerosis múltiple influyen de manera negativa en la calidad de vida y estado funcional del paciente, por lo que conocerlas a edad temprana nos da la pauta de manejo integral del paciente ¹⁹, en población pediátrica no hay estudios que se dirijan exclusivamente a las comorbilidades, pero de acuerdo con los antecedentes de Cárdenas-Robledo podemos comentar que en nuestra población se encontró que la tercera parte si cursaron con diagnóstico mixto de ansiedad y depresión, lo que merece mención especial son las comorbilidades neurológicas entre ellas, discapacidad intelectual en el 41% de los pacientes, probablemente por la temprana alteración del sistema nervioso por esta enfermedad, este hallazgo nos da la pauta para abrirnos a nuevos estudios para evidenciar esta comorbilidad en nuestra población, en el 2019 Reyes y cols realizaron estudios de potenciales relacionados con estímulo (potenciales cognitivos) en pacientes con esclerosis múltiple donde se evidenciaron alteraciones principalmente en la atención, este estudio podría continuarse con los nuevos pacientes incluidos en la presente tesis, una vez teniendo esos resultados fomentar el apoyo psicopedagógico en la población descrita.

La variante clínica reportada en la literatura en población pediátrica según estudios es únicamente remitente recurrente, como en nuestra población, encontrándose la variante remitente recurrente en el 94% de los casos, en dos casos se encontró la variante primariamente progresiva la importancia de la misma es la discapacidad

irreversible que se genera desde el inicio del diagnóstico aunado a la alta mortalidad reportada en esta variante, lo que implica un seguimiento más estrecho.

La expresividad clínica es variable reportándose en población general un orden descendente sintomatología motora >80 %, visual >80%, autonómicas (80%) y psiquiátrico 20-80 %. Según el estudio retrospectivo realizado por el *Lyncet Mejorado, et al.* las manifestaciones clínicas reportadas en el 60 % de los pacientes con EM fueron cefalea, alteraciones visuales (disminución de la agudeza visual, diplopía, visión borrosa), alteración de nervios craneales (VI NC), hemiparesia, alteraciones sensoriales, síndrome cerebeloso y síndrome encefálico. En nuestra población la sintomatología más frecuente al momento del diagnóstico fue motora-autonómica seguido de motora y visual puras, no obstante, en brotes la sintomatología más frecuente fue motora pura, este hallazgo se reporta comúnmente en pacientes en edad adulta hasta un 90%, tener esta información nos obliga a educar a la población en búsqueda de síntomas que pueden pasar desapercibidos o la atención directa del déficit motor con manejo de terapia física. No se existen estudios que determinen la frecuencia de brotes en población pediátrica una vez instaurado el manejo farmacológico sin embargo, en nuestra serie encontramos que poco menos de la mitad de los pacientes tuvieron 3-4 brotes, pero con un máximo de 9 brotes, lo cual implica una falla al tratamiento, por otro lado si bien, el 100 % de nuestra población ha presentado recaídas posteriores al diagnóstico a pesar del manejo instaurado, el número de brotes también se relacionó con el momento en el que el paciente fue referido a una unidad de tercer nivel de atención, por lo que sería un área de oportunidad en la educación a personal de especialidades troncales para la sospecha diagnóstica temprana y envío para manejo especializado.

El diagnóstico para población general y pediátrica se realiza mediante los criterios de McDonald 2017 los cuales se basan en la presentación clínica, evidencia de lesiones por RMN de encéfalo y neuroeje, así como determinación de BOC en LCR. Toda nuestra población cuenta con RMN al diagnóstico encontrándose que existe afección en más del 90 % de los casos en área cortical-yuxtacortical siendo menor al 30 % la evidencia de lesiones medulares; en los estudios de neuroimagen de

control se observó afectación >85 % en área cortical-yuxtacortical periventricular e infratentorial siendo menor al 40 % la afectación medular. Esto se correlaciona con la evidencia de afectación de tres sitios a momento de diagnóstico en un 35.29 %, siendo negativa la afectación anatómica únicamente en el 8.82 % de la población en la cual el diagnóstico se determinó por presencia de BOC en LCR.

Otros estudios de complementación diagnóstica son los PEV, PEACT y PESS los cuales se reportan con una sensibilidad de 85% PEV, 75% PESS y 60% PEACT. Siendo los hallazgos más frecuentes en la población muestra como los reportados en la literatura, evidenciando desmielinización en la vía visual y somatosensorial, ésta última lleva la sensibilidad propioceptiva, tacto fino y vibración, lo que en ocasiones hace difícil la percepción y la expresión de los síntomas a este nivel por parte de los niños, por ello, la realización de estudios neurofisiológicos nos da información valiosa para la detección de alteraciones tempranas en estas vías, sería muy interesante hacer esa correlación con el interrogatorio dirigido y los hallazgos neurofisiológicos mediante estudios de investigación posteriores.

El manejo terapéutico en pacientes pediátricos con diagnóstico de EM ha sido adecuado en base a esquemas farmacológicos empleados en adultos. En relación a LACTRIM éstos se determinan de acuerdo a la variedad clínica de presentación y el tipo de terapia farmacológica utilizada (Primera línea y segunda línea).

Ahora bien para los brotes o síndromes clínicamente aislados la base del tratamiento en todas las edades es esteroide sistémico intravenoso, todos los pacientes de nuestra muestra lo recibieron a razón de 30mg/kg/día durante 3-5 días, con respuesta favorable.

Para la variedad clínica remitente recurrente (reportada con mayor frecuencia en población pediátrica corroborándose en nuestro estudio), se sugiere uso de INF 1b, factor estimulante de colonia de macrófagos y granulocitos, anticuerpos monoclonales anti CD20 así como modulador de los receptores de esfingosina 1-fosfato. Fármacos que han mostrado disminuir la tasa de recaídas, acumulación de lesiones en la resonancia magnética y progresión de la discapacidad medida por la Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Debido a la disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes pediátricos tenemos que la mayoría de ellos recibió interferón, no obstante, durante la evolución fue necesaria la modificación de la terapéutica principalmente por los efectos secundarios a la aplicación de interferón seguido por la falta de respuesta al tratamiento siendo necesario el cambio a fármacos de segunda línea utilizándose en este caso rituximab/ fingolimod.

Como se ha mencionado anteriormente los pacientes con esclerosis múltiple tienen un alto riesgo de discapacidad a corto o largo plazo dependiendo de la variedad diagnóstica, el número de brotes y la edad al diagnóstico, esta última variable está presente en nuestra población. La escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) es la única actualmente utilizada para determinar el grado de discapacidad secundario a EM sin embargo únicamente valora deambulación y funcionalidad sin tomar en cuenta aspectos psiquiátricos y cognitivos.

En nuestro estudio se observó un puntaje de EDSS mayor al diagnóstico el cual tuvo reducción paulatina en valoraciones subsecuentes. La puntuación de la EDSS al momento de la revaloración fue mucho menor al diagnóstico en la mayoría de los pacientes, lo que indirectamente hablaría de la respuesta al tratamiento, aunque no es la única característica relacionada, la desventaja de nuestro estudio es que al ser retrospectivo contamos solo con los datos del expediente, podrían realizarse estudios de seguimiento en estos pacientes con la finalidad de determinar la respuesta al tratamiento incluyendo variables clínicas, imagenológicas y neurofisiológicas relacionadas con el tratamiento utilizado, con la finalidad de establecer esquemas terapéuticos dirigidos a población pediátrica, por lo anterior nuestro estudio brinda información valiosa para fincar las bases para estudios posteriores propuestos. Determinar la caracterización de la población pediátrica con diagnóstico de EM para disminuir el tiempo de diagnóstico, modificar los algoritmos terapéuticos y en consecuencia reducir el puntaje de EDSS/ número de brotes y grado de discapacidad; favorecerá una mejor calidad de vida para el paciente principalmente por menor número de secuelas.

8. CONCLUSIONES

- La EM se presentó con una relación 1:1 H: M. El 73.52 % fueron adolescentes seguidos de escolares en un 23.52%, siendo menos frecuente en preescolares en el 2.94%.
- Las comorbilidades asociadas a EM más frecuentemente fueron neurológicas (discapacidad intelectual, epilepsia) en un 41.18%.
- El factor de riesgo con mayor frecuencia fue hipovitaminosis D en el 29.41%.
- En relación con la caracterización de la EM se observó como variante clínica predominante la remitente-recurrente, manifestándose con alteraciones motoras en un 20.59 % seguido de afección visual y mixta (motora-disautonómica) en un 14.71%. El 41.18 % de los pacientes presentaron entre 3-4 brotes siendo únicamente el 5.88 % relacionado con >9 brotes.
- Nuestra población se evaluó durante el transcurso de e la enfermedad con la escala EDSS observándose reducción del puntaje en las valoraciones subsecuentes una vez iniciada la terapia modificadora de la enfermedad manteniendo sin progresión el área de la deambulación, reduciendo en 3.5 puntos el puntaje funcional y conservando el nivel de deambulación normal.
- En cuanto al diagnóstico las BOC en LCR se encontraron en el 44.12 % de los casos.
- Las lesiones evidenciadas por RMN de encéfalo y neuroeje en regiones cortical-yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal en > 65.44% de los casos.
- Los estudios de neurofisiología también se encontraron alterados en >32.84 % de los casos siendo los más afectados los PEV.
- El tratamiento farmacológico empleado en el evento agudo fue metilprednisolona.
- El fármaco modificador de la enfermedad empleado en orden de frecuencia fue INF 1b 88.24% seguido de anticuerpos monoclonales Anti CD20 5.88%.

- Es relevante determinar la caracterización de la población pediátrica con diagnóstico de EM para disminuir el tiempo de diagnóstico, modificar los algoritmos terapéuticos y en consecuencia reducir el puntaje de EDSS/ número de brotes y grado de discapacidad; favoreciendo con ello una mejor calidad de vida para el paciente.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar-Juárez Pedro Alejandro, Castillo-Lara Raúl Antonio, Ceballos-Godina Manuel, Colorado-Ochoa Héctor Javier, Espinosa-Zacarías Juan Pedro, Flores-Ramírez Francisco Gerardo et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med. interna Méx.* [revista en la Internet]. 2019 oct [citado 2022 Jun 22]; 35(5): 732-771. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000500732&lng=es. Epub 30-Abr-2021. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284>.
2. Researchgate.net. [citado el 23 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/331130242_Documento_de_consenso_de_LACTRIMS_para_el_tratamiento_farmacologico_de_la_esclerosis_multiple_y_sus_variantes_clinicas/citation/download
3. Filippi, Massimo; Bar-Or, Amit; Piehl, Fredrik; Preziosa, Paolo; Solari, Alessandra; Vukusic, Sandra; Rocca, Maria A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 43–. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
4. Alroughani, R., Boyko, A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol* 18, 27 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1026-3>
5. Lyncet-Mejorado David, Barragán-Pérez Eduardo. Esclerosis múltiple en pediatría. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2006 feb [citado 2022 Jun 22]; 63(1): 40-46. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000100006&lng=es.
6. Filippi, Massimo; Bar-Or, Amit; Piehl, Fredrik; Preziosa, Paolo; Solari, Alessandra; Vukusic, Sandra; Rocca, Maria A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 43–. Doi:10.1038/s41572-018-0041-4
7. Izquierdo G, Ruizpeña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas [Internet]. Usal.es. [citado el

26 de julio de 2022]. Disponible en: https://sid-inico.usal.es/idocs/F8/ART12584/evaluacion_clinica_esclerosis.pdf

8. McNicholas, N., Hutchinson, M., McGuigan, C. y Chataway, J. (2018). *2017 criterios de diagnóstico de McDonald: una revisión de la evidencia. Esclerosis múltiple y trastornos relacionados*, 24, 48–54. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.011
9. Wattjes, MP, Ciccarelli, O., Reich, DS, Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., ... Gasperini, C. (2021). Recomendaciones de consenso MAGNIMS-CMSC-NAIMS de 2021 sobre el uso de resonancia magnética en pacientes con esclerosis múltiple. *The Lancet Neurology*, 20(8), 653–670. doi:10.1016/s1474-4422(21)00095-8
10. Graner M, Pointon T, Manton S, Green M, Dennison K, Davis M, et al. Los anticuerpos IgG oligoclonales en la esclerosis múltiple se dirigen a péptidos específicos del paciente. *PLoS Uno* [Internet]. 2020;15(2):e0228883. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228883>
11. Zafeiropoulos, P., Katsanos, A., Kitsos, G., Stefaniotou, M., & Asproudis, I. (2021). The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 142(3), 283–292. <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09799-4>
12. Movassat, Morteza & Piri, Niloofar & AhmadAbadi, MD. (2009). Visual Evoked Potential Study in Multiple Sclerosis Disease. *Iranian Journal of Ophthalmology*. 21. 37-44.
13. Joshua L. Barton, Justin Y. Garber, Alexander Klistorner, Michael H. Barnett, The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis, *Clinical Neurophysiology Practice*, Volume 4, 2019, Pages 90-96, ISSN 2467-981X, <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.03.002>.
14. Fernández Ó, Aladro Y, Arroyo R, Brieva LI, Calles C, Carrascal P, Comabella M, Costa-Frossard L, Eichau S, García-Merino JA, Ginestal R, González I, Izquierdo G, Martínez-Ginés ML, Meca-Lallana JE, Mendibe M,

- Oterino A, Prieto JM , Ríó J, Ramió-Torrentà LI, Romero-Pinel L, Téllez N, Rodríguez-Antigüedad A. XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (II). *Rev Neurol* 2020;70 (11):417-429
15. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Ensayo de fingolimod versus interferón beta-1a en esclerosis múltiple pediátrica. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(11):1017–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>
16. Waldman, A., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., Tardieu, M., & Banwell, B. (2014). Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *The Lancet. Neurology*, 13(9), 936–948. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70093-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70093-6)
17. Filippini G, Kruja J, Del Giovane C. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013874. DOI: 10.1002/14651858.CD013874.pub2.
18. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455-68
19. Cárdenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X et al. Prevalencia e impacto de las comorbiliades en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2020: 71:151-156

10. ANEXOS

10.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

PROTOCOLO: “DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SIGLO XXI DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2023”

FICHA DE IDENTIFICACIÓN: **NÚMERO DE FOLIO:** _____

Edad:

Sexo:

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS:

EXPRESIVIDAD CLÍNICA:

Motor	Visual	Sensitivo	Autonómico	Psiquiátrico	Evento único/Número de brote	Clasificación de EM

ESTUDIOS DE LABORATORIO:

Nivel sérico de Vitamina D:

Hallazgos de LCR:

ESTUDIOS DE NEUROFISIOLOGÍA:

Estudio:

Hallazgos:

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN:

RMN inicial	RMN reciente	DE	DT

TERAPEÚTICA

Previamente utilizada:

Actual:

DATOS DE CAPTURA:

Fecha:

Capturador: Karol Lizbeth Hidalgo Jaramillo

10.2. ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)⁷

